

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Philippe JOLY

Né le 27 mai 1938 à PARIS XIVe

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'HYPOGLYCEMIE NEONATALE

Etude chez le Prématuré

Président : Mr. A. ROSSIER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551621_0020

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Philippe JOLY

Né le 27 mai 1938 à PARIS XIVe

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'HYPOGLYCEMIE NEONATALE

Etude chez le Prématuro

Président : Mr. A. ROSSIER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS

12345

1888

3M12103M X3 TA90T000



A mon père

A ma mère

A ma femme

A mes enfants

A ma famille

A mes amis

A notre Maître, Monsieur le Professeur Alfred ROSSIER

Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En témoignage de notre reconnaissance
pour ses conseils et la bienveillante
attention dont il a fait preuve à notre
égard.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY

Professeur de clinique de pédiatrie et de puériculture

Médecin de l'hôpital Saint-Vincent de Paul

qui nous a guidé dans nos études médicales
et nous a toujours témoigné une bienveillante
attention.

En témoignage de ma respectueuse affection.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Daniel ALAGILLE

Médecin de l'hôpital Parot au Kremlin-Bicêtre

En témoignage de notre profonde admiration
pour son enseignement clair et précis.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé J. VIALATTE
Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades.

En témoignage de ma respectueuse
affection.

A notre Maître, Monsieur le Professeur H.E. BRISSAUD

Médecin de l'Hôpital Trousseau

En gage de gratitude et de respectueuse
admiration pour son enseignement.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé Charles BACH
Médecin de l'hôpital Parot au Kremlin-Bicêtre

En témoignage de ma vive gratitude pour
son enseignement.

A nos Maîtres pendant l'internat :

- 1967 Monsieur le Professeur A. LEMAIRE
 Monsieur le Docteur J. CATINAT
- 1968 Monsieur le Professeur Ch. BACH
 Monsieur le Professeur H.E. BRISSAUD
- 1969 Monsieur le Professeur Agrégé J. VIALATTE
 Monsieur le Professeur A. ROSSIER
- 1970 Monsieur le Professeur Agrégé D. ALAGILLE
 Monsieur le Professeur S. THIEFFRY

A nos Maîtres pendant l'externat

Monsieur le Professeur H. BOUR
Monsieur le Professeur Agrégé BOUVIER
Monsieur le Professeur L. LEGER
Monsieur le Professeur DOMART
Monsieur le Professeur Agrégé LEREBoullet
Monsieur le Professeur J. DECOURT

En hommage respectueux et en témoignage
de profonde reconnaissance pour l'enseigne-
ment que j'ai recueilli auprès d'eux.

A ceux qui nous ont conseillé et aidé pendant nos années d'internat :

Monsieur le Professeur M. CLOAREC
Monsieur le Docteur Ph. SCHAEFFER
Monsieur le Docteur MEYER
Monsieur le Professeur Agrégé J. PAUPE
Monsieur le Docteur J. LAMBERTZ

Monsieur le Docteur P.C. SIZONENKO
Monsieur le Docteur CALDERA
Monsieur le Docteur J.C. JOB, médecin des Hôpitaux
Monsieur le Professeur Agrégé V. COURTECUISSÉ
Monsieur le Docteur AICARDI

A Messieurs les Docteurs J.C. JOB et P.C. SIZONENKO

qui ont réalisé les dosages de l'hormone de croissance
dans les laboratoires du Professeur Rossier

En témoignage de notre respectueux
attachement.

A mes conférenciers d'internat :

Monsieur le Professeur Agrégé R. PERELMAN
Monsieur le Professeur Agrégé S. BAUX

P L A N

PREMIERE PARTIE :

Présentation des résultats d'une enquête portant sur 72 cas de nouveaux-nés, prématurés ou atteints de retard de croissance intra-utérin, ayant fait l'objet d'une étude de la glycémie.

DEUXIEME PARTIE =

Etude de la sémiologie de l'hypoglycémie néonatale.

TROISIEME PARTIE :

Etude sur la Pathogénie.

QUATRIEME PARTIE :

Le traitement de l'hypoglycémie néonatale.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

Première Partie

PRESENTATION DES RESULTATS D'UNE ENQUETE

portant sur 72 cas de nouveaux-nés, prématurés ou atteints de retard de croissance intra-intérin, ayant fait l'objet d'une étude de la Glycémie.

—

PROTCOLE DE L'ETUDE

Notre étude a porté sur 72 nouveaux-nés, prématurés ou atteints de retard de croissance intra-intérin, ayant présenté au moins à un dosage une glycémie inférieure à 0,40 g/l.

Dans 27 cas, il n'y eût qu'un seul dosage.

Dans 30 cas, il y eût 2 dosages.

Dans 15 cas, il y eût plus de 2 dosages.

Les prélèvements sont effectués sur sang capillaire au talon réchauffé et dosés par la méthode à la glucose oxydase, en ajoutant une goutte de la solution suivante pour 0,4 ml de sang :

Fluorure de sodium : 2 gr

Lab héparine 1000 u/ML 10 ml

Eau QSP 50 ml.

En nous basant sur les tables de Lubchenco, nous avons classé ces nouveaux-nés en deux catégories.

I - Les prématurés dont le poids de naissance par rapport à l'âge gestionnel est compris entre le 10e et le 90e percentile.

II - Les retards de croissance intra-intérins dont le poids de naissance par rapport à l'âge gestionnel est inférieur au 10e percentile.

Pour chacun de ces 2 groupes, l'étude en fonction du degré de la prématurité et du taux de la glycémie a porté :

1 - Sur la fréquence et la répartition des cas

2 - Sur la sémiologie

3 - Sur le pronostic

4 - Sur les relations de l'hypoglycémie avec les autres données biologiques.

I - LES PREMATURES

Nous avons retenu 63 cas sur 152 prématurés admis du 1er janvier 1968 au 1er juin 1969, qui se répartissent comme suit :

- Poids de naissance inférieur ou égal à 1500 gr : 24 cas - 38 %
- Poids de naissance compris entre 1501 et 2000 gr : 24 cas - 38 %
- Poids de naissance compris entre 2001 et 2500 gr : 15 cas - 23,7 %

1 - FREQUENCE ET REPARTITION DES CAS

Selon les taux de la glycémie, 3 groupes peuvent être individualisés :

A - Groupe dont les malades ont au moins une glycémie inférieure ou égale à 0,20

B - Groupe dont les malades ont au moins une glycémie comprise entre 0,21 et 0,30

C - Groupe dont les malades ont au moins une glycémie comprise entre 0,31 et 0,40.

TABIEAU RECAPITULATIF DE L'ETUDE

Poids de naissance		Glycémie g/1000			Total
		Groupe C 0,40 à 0,31	Groupe B 0,30 à 0,21	Groupe A - de 0,20	
Prématurés de 2000 à 1500 gr	Total Décès	9 0	3 0	3 0	15 0
Prématurés de 2000 à 1500 gr	Total Décès	14 0	4 0	6 0	24 0
Prématurés de - de 1500 gr	Total Décès	4 2	7 1	13 6	24 9
<u>Retards de croissance intra-intérins</u> - de 2500 gr	Total Décès	1 0	2 1	7 2	10 3
	Nombre Total	28	16	29	
	Total Décès	2	2	8	

Dans le groupe A, on trouve :

13 prématurés de poids égal ou inférieur à 1500 gr, soit 60 %

- 7 garçons et 6 filles
- 6 décès

6 prématurés dont le poids est compris entre 1501 et 2000 gr, soit 27 %

- 3 garçons et 3 filles
- aucun décès

3 prématurés dont le poids est compris entre 2001 et 2500 gr, soit 13,5 %

- 3 garçons
- aucun décès

Dans le groupe B, on trouve :

7 prématurés ayant un poids inférieur ou égal à 1500 gr, soit 50 %

- 3 filles et 4 garçons
- 1 décès

4 prématurés ayant un poids compris entre 1501 et 2000 gr

- 2 filles et 2 garçons
- aucun décès

3 prématurés ayant un poids supérieur à 2001 gr

- 1 garçon et 2 filles
- aucun décès

Dans le groupe C, on trouve :

4 prématurés dont le poids est inférieur ou égal à 1500 gr, soit 14,8 %

- 4 garçons
- 2 décès

15 prématurés dont le poids est compris entre 1501 et 2000 gr, soit 51,8 %

- 9 filles et 5 garçons
- aucun décès

9 prématurés dont le poids est supérieur à 2000 gr, soit 33,3 %

- 6 garçons et 3 filles
- aucun décès

De cette étude se dégagent d'emblée un certain nombre de commentaires :

1 - Tous les décès observés ne sont survenus que chez des prématurés de moins de 1500 gr.

Sur les 9 décès :

- 6 ont eu une glycémie inférieure ou égale à 0,20
- 1 a eu une glycémie comprise entre 0,21 et 0,31
- 2 ont eu une glycémie comprise entre 0,31 et 0,40

(Cf. tableau n° 9 page suivante)

Dans 8 cas sur 9, il existait une anomalie, une infection, une malformation associée qui pouvait expliquer l'issue fatale :

- Anoxie à la naissance (1 cas).
- Membranes hyalines (2 cas)
- infection néonatale (1 cas)
- Anectasie pulmonaire (1 cas)
- Atélectasie primaire (1 cas)
- CIV-CIA (1 cas)
- Détresse respiratoire (1 cas).

Donc, dans 1 seul cas l'hypoglycémie pourrait être cause du décès, encore celle-ci fut modeste (0,20 à la 28e heure).

2 - Selon le sexe : On observe une légère prédominance du sexe masculin : 35 garçons pour 28 filles.

3 - Sur les 22 cas d'hypoglycémie inférieure à 0,20, 13 sont observés chez des prématurés de moins de 1500 gr.

Si on fait une statistique d'ensemble des hypoglycémies néonatales inférieures à 0,20 observés dans le service de janvier 1968 à juin 1969 :

- Sur 152 prématurés - 22 cas, soit 14,47 % qui se répartissent :

- 60 % inférieurs ou égaux à 1500 gr.
- 27 % de 1500 à 2000 gr.
- 13,5 % de 2001 à 2500 gr.

LES DECES : 9

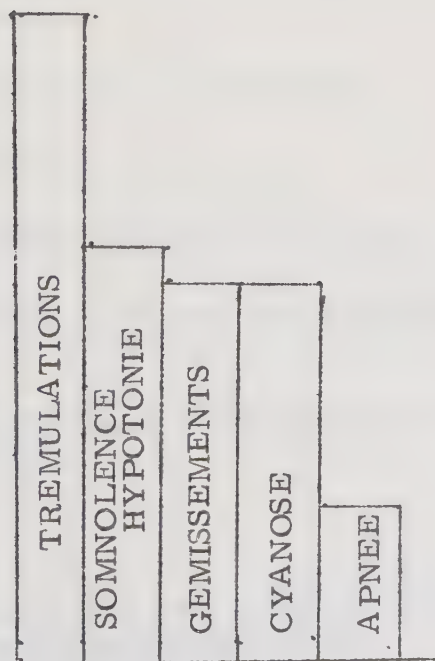
NOM	Taux de Glycémie	à heures de la vie	Poids	Anomalies Associées	Date du décès	Vérification
DEL. (1)	0,07 3,72	21 h. 30 75 h.	880 gr	Polydactylie, hypothermie à 31° anoxie à la naissance (15')	4e jour	Pas
VOY. (2)	0,15 1,70 à	5 h. 30 9 h. 30	950 gr	CIV CIA hypothermie à 32°	5e jour	pas d'hémorragie méningée, pas méningite
TAO. (3) Premier Jumeau	0,27		1000 gr	membranes hyalines stade 1 PL : 820 h. 5 éléments A = 0,40	24e heure	pas
TAO. (4) 2e jumeau	0,20 1,18	28e h. 48e h.	1070 gr	hypothermie à 34°	5e jour	pas
FER. (5)	0,37		1070 gr	Détresse respiratoire	48e heure	pas
ION. (6)	0,20	3 h.	1100 gr	Anectasie pulmonaire	12e heure	pas
BEN. (7)	0,33	4 h.	1500 gr	Hémorragie méningée atélectasie primaire	12e heure	pas
NOS. (8)	0,15 0,50	3 h. 12 h.	1500 gr	Membranes hyalines hyponatrémie 120	7e jour	pas
COM. (9)	0,15	3 h. 30	900 gr	Angione de dos hyperthermie à 40°	10e heure	pas

Mais si on élimine les 5 cas, où l'hypoglycémie peut être considérée comme secondaire, cas où l'évolution fut fatale quelques jours plus tard du fait, soit de cardiopathie (cas 2), de détresse respiratoire (cas 1-6-8-), soit infection (cas 9), on retrouve donc 17 cas d'hypoglycémie soit 11,8 % et dans un seul cas l'hypoglycémie pourrait être à l'origine du décès (cas 4).

2 - LES SYMPTOMES OBSERVES

- Dans 17 cas, des trémulations (dans 7 cas la calcémie était comprise entre 71 et 78 mg et dans 10 cas la calcémie était supérieure à 80 mg).
- Dans 10 cas une cyanose.
- Dans 3 cas une apnée.
- Dans 11 cas somnolence et hypotonie.
- Dans 10 cas des gémissements ou un cri plaintif.

Fréquence des symptômes



Nous n'avons pas relevé de véritables convulsions, ni de troubles digestifs ayant révélé une hypoglycémie.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu préciser la fréquence des formes symptomatiques et asymptomatiques selon les taux de glycémie : (voir tableau ci-après).

Ce tableau permet de faire plusieurs remarques :

1 - Les formes asymptomatiques sont presque aussi fréquentes que les formes symptomatiques.

- Dans le groupe A :

12 avec symptômes dont 5 décès, 3 diagnostiqués après 22 heures et 4 diagnostiqués avant 9 heures.

10 asymptomatiques dont 9 diagnostiqués avant 12 heures.

Si on élimine les 5 cas de décès où l'hypoglycémie inférieure à 0,20 peut être considéré comme épiphénomène, on voit que la fréquence de l'hypoglycémie) avec symptômes est de 7 cas sur 152, soit 4,5 %.

- Dans le groupe B :

11 symptomatiques pour 3 asymptomatiques.

- Dans le groupe C :

13 symptomatiques pour 14 asymptomatiques.

2 - Sur les 9 décès, 7 se sont accompagnés de symptômes "évocateurs" d'hypoglycémie

- L'heure de dépistage de l'hypoglycémie chez les prématurés ayant un chiffre inférieur ou égal à 0,20 :

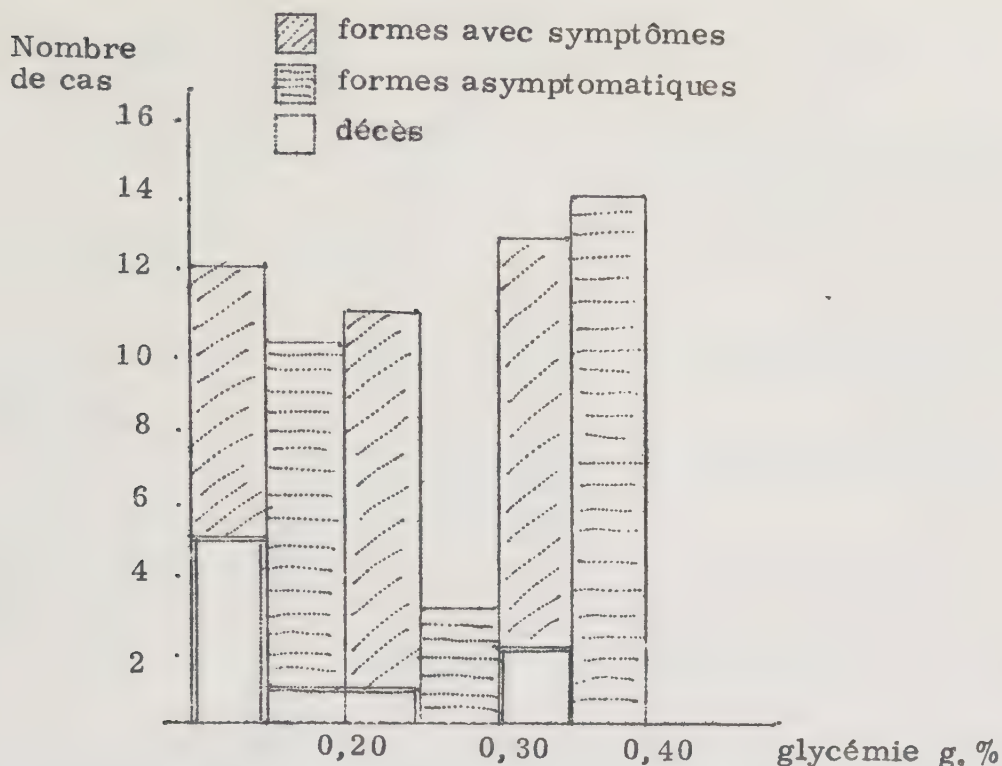
Sur les 22 cas :

- 16 fois l'hypoglycémie est reconnue avant un délai de 12 heures après la naissance ; et si on élimine les 4 décès

8 fois l'hypoglycémie fut asymptomatique

4 fois l'hypoglycémie fut symptomatique

FORMES ASYMPTOMATIQUES 27/63



- 3 fois l'hypoglycémie est reconnue dans un délai de 12 à 24 heures après la naissance : et si on élimine un décès

1 fois l'hypoglycémie fut asymptomatique

1 fois l'hypoglycémie fut symptomatique

- 3 fois l'hypoglycémie est reconnue après 24 heures et si on élimine 1 décès

2 fois l'hypoglycémie fut symptomatique.

3 - PRONOSTIC DES PREMATURES EN FONCTION DES TAUX DE GLYCEMIE

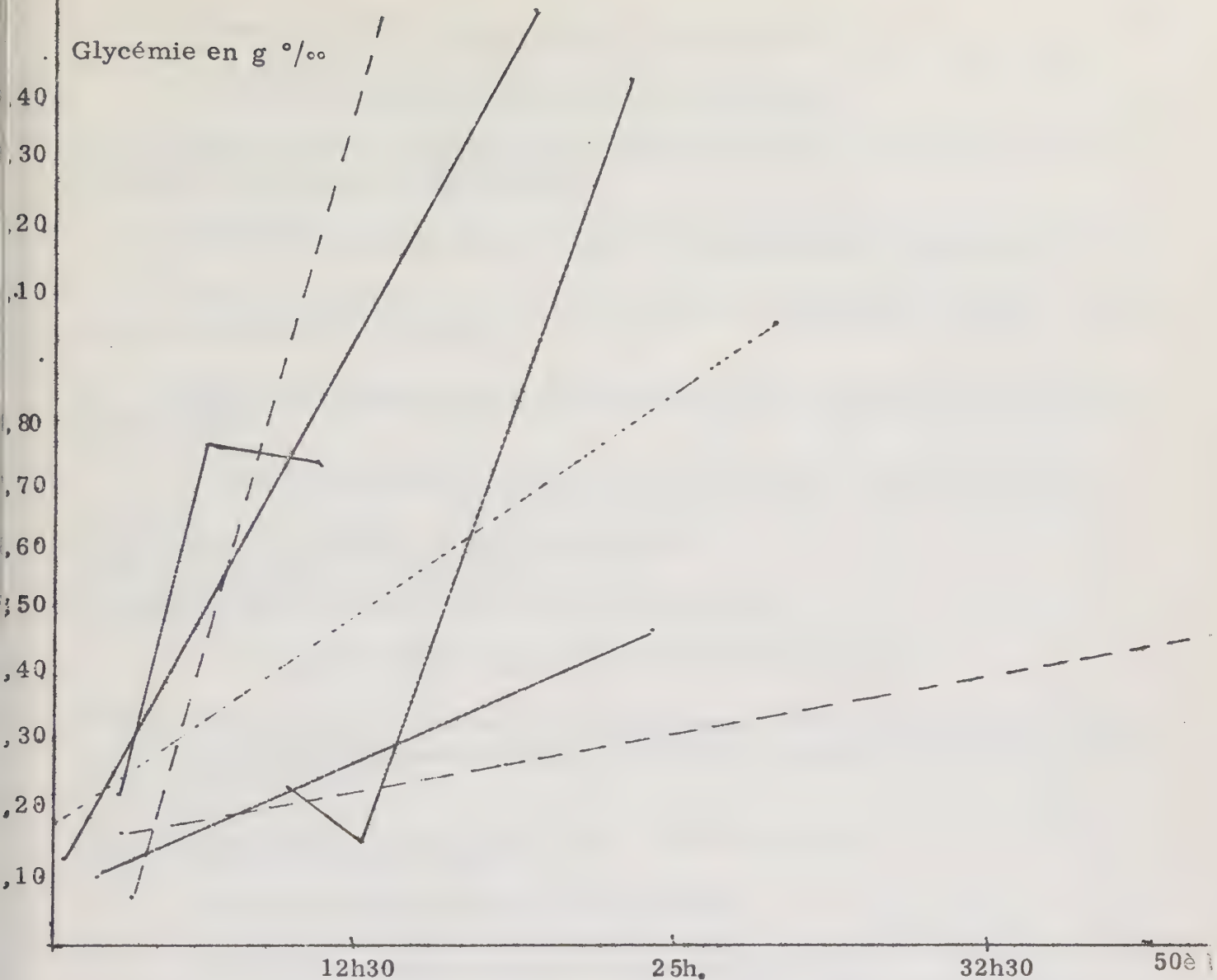
Nous avons revu la majorité des cas étudiés dans des délais de 6 à 24 mois après la naissance.

- Dans le groupe A

- Prematurés ayant un poids de naissance inférieur ou égal à 1500 gr :

6 décès

7 n'ont aucune séquelle, et si on étudie ces cas favorables on voit :



EVOLUTION DES TAUX DE GLYCÉMIE CHEZ LES PREMATURES SANS
SEQUELLES DU GROUPE A

GUIL.... : 0,08 (3 h.); 0,50 (24 h.).
 ANT..... : 0,23 (10,5 h.); 0,13 (12,5 h.); 1,45 (23 h.).
 GRE..... : inférieur à 0,10 (1, 15 h.)
 DRA..... : 0,20 (3 h.); 0,75 (6,45 h.); 0,72 (12,30 h.);
 DEL..... : 0,15 (3 h.); 0,45 (50 h.);
 LAN..... : 0,05 (4 h.); 3,80 (10 h.);
 GOM..... : 0,10 (3 h.);
 BES..... : 0,18 (1 h.); 0,93 (31 h.); 0,33 (53 h.); 0,59 (77 h.);
 ROS : 0,14 (22 h.);
 JAN : 0,10 (2 h.); 1,70 (17 h.).

1 - 2 cas furent des hypoglycémies avec symptômes

5 cas furent des hypoglycémies sans symptômes

tous dépistés avant la 4e heure de la vie sauf 1 dépisté à 12 h.30 mais qui à la 10e heure n'était pas hypoglycémique.

2 - tous furent traités d'emblée avec du sérum glucosé-intraveineux.

3 - Dans la majorité des cas, la glycémie est rapidement remontée à des chiffres normaux (voir courbes).

- Peématurés avant un poids de naissance compris entre 1501 et 2000 gr...
aucun décès

. 3 sans séquelle : 2 dépistés avant la deuxième heure de la vie, le 3e à la 22e heure.

2 eurent des hypoglycémies asymptomatiques

tous furent traités par perfusion

la glycémie fut rapidement remontée (voir courbes).

. 3 avec séquelles : ces cas méritent d'être détaillés :

CAL... Né au terme de 7 mois, poids de naissance 1700 gr, périmètre cranien 27,5, accouchement normal, la première glycémie faite à la 10e heure 0,20

2e contrôle à la 82e heure 0,84 ; aucun symptôme

traitement sérum glucosé intra-veineux

A 14 mois les tests montrent : motricité QD = 63

coordination oculomotrice QD = 83

langage QD = 90

Donc un retard psychomoteur n'est pas exclu. Il est difficile ici de retenir le rôle de l'hypoglycémie.

ROU... Né au terme de 6 mois 3 semaines, poids de naissance 1800 -

Périmètre cranien 27,5, taille 42 cm, hypotonie trémulations, glycémie 0,10 à la 9e heure

Sous perfusion, à la 48e heure, la glycémie monte à 0,50.

A 3 mois, le pronostic neurologique est réservé, l'enfant fut perdu de vue depuis.

ANN... Né au terme de 6 mois et demi, poids de naissance 1750 gr, périmètre cranien 30, taille 42 cm, glycémie 0,05 à 1,50 H, on note quelques trémulations. Sous perfusion de sérum glucosé hypertonique la glycémie monte à 0,25 à la 5e heure.

A 3 mois, rejet de tête en arrière, enfant perdu de vue.

- Prématurés ayant un poids de naissance compris entre 2001 et 2500 gr :

1 sans séquelle : hypoglycémie dépistée à la 4e heure de la vie.

2 gardent des séquelles :

FRA... né au terme de 35 semaines, accouchement normal, liquide teinté, circulaire du cordon peu serrée, poids de naissance 2660. Périmètre cranien 33, taille 46 cm. On note cyanose, trémulations, la glycémie à 0,15 à la 32e heure. Calcémie 75 mg, la perfusion de sérum glucosé n'entraîne que peu de modification de la glycémie (0,20 à la 34e heure, 0,16 à la 47e heure, 0,09 à la 53e heure et 0,15 à la 72e heure).

En ajoutant alors 10 unités d'ACTH et 10 mg d'hydrocortisone, la glycémie restera supérieure à 0,75.

A 7 mois, l'enfant se présente comme un grand encéphalopathe.

FLOQ... La grossesse fut sans incident. Poids de naissance 2400 g, périmètre cranien 34, taille 45, hypotonie, trémulations. La glycémie à la 16e heure, 0,33, calcémie 89 Mg.

L'enfant ne reçoit que de l'eau sucrée. Les chiffres de la glycémie chutent à 0,17 à la 26e heure, 0,20 à la 35e heure,

Puis remontée à 0,86 à la 49e heure.

Revu à 19 mois, les tests effectués montrent :

Motricité QD = 105

Langage QD = 75

Coordination oculo-motrice QD = 108

Sociabilité QD = 75

Donc, il existe un retard psycho-moteur, mais peut-être en rapport avec l'attitude maternelle.

- Dans le groupe B

- Prématurés ayant un poids de naissance inférieur à 1500 gr.

- 1 décès

- 5 sans séquelle.

- Prématurés ayant un poids de naissance compris entre 1 500 gr et 2 000 gr

- aucun décès
- 4 sans séquelle.

- Prématurés ayant un poids de naissance compris entre 2 001 gr et 2 500 gr

- aucun décès
- 3 sans séquelle

- Dans le groupe C

- Prématurés ayant un poids de naissance inférieur à 1 500 gr

- 2 décès
- 2 sans séquelle.

- Prématurés ayant un poids de naissance compris entre 1 501 gr et 2 000 gr

- aucun décès
- 14 sans séquelle.

- Prématurés ayant un poids de naissance compris entre 2 001 gr et 2 500 gr

- aucun décès
- 3 sans séquelle.

4 - RELATIONS HYPOGLYCEMIE AVEC D'AUTRES DONNEES BIOLOGIQUES

1 - La calcémie

Nous avons retrouvé 17 cas d'hypocalcémie sur les 63 prématurés étudiés en retenant les taux inférieurs ou égaux à 80 mg. Soit un taux de 26,9 %. (Voir tableau page suivante)

2 - Le nombre de globules rouges

- Sur 48 cas, 14 cas avaient une polyglobulie supérieure à 5.500.000
34 avaient des taux inférieurs.

- Sur 14 cas polyglobuliques, 4 seulement ont eu des taux de glycémie inférieurs à 0,20 (0,15 - 0,13 - 0,10), tous pesaient moins de 1800 gr (1500 gr - 900 gr - 1470 gr - 1800 gr).

Poids à la naissance	Taux de Glycémie	Nombre de cas	Taux de Calcémie
1 - Inférieur à 1500 gr	Inférieur à 0,20 gr	3 cas	3 inférieur à 80 mg (73 - 77 - 77)
2 - Compris entre 1500 et 2000 gr		6 cas	10 supérieur à 80 mg 1 inférieur à 80mg=78 5 supérieur à 80 mg
3 - Compris entre 2000 et 2500 gr		3 cas	1 inférieur à 80mg=71 2 supérieur à 80 mg.
1 - Inférieur à 1500 gr	Compris entre 0,21 et 0,30	8 cas	1 inférieur à 80mg=76 7 supérieur à 80 mg
2 - Compris entre 1500 et 2000 gr		5 cas	1 inférieur à 80mg=74 4 supérieur à 80 mg
3 - Compris entre 2000 et 2500 gr		3 cas	2 inférieur à 80 mg (76 - 74) 1 supérieur à 80 mg
1 - Inférieur à 1500 gr	Compris entre 0,30 et 0,40	4 cas	4 supérieur ou = 80 mg
2 - compris entre 1500 et 2000 gr		14 cas	4 inférieur à 80 mg (73 - 78 - 75 - 74) 10 supérieur à 80 mg
3 - Compris entre 2000 et 2500 gr		9 cas	4 inférieur à 80 mg (75 - 79 - 77 - 73) 5 supérieur à 80 mg

- 3 - le taux de bilirubine

- 3 incompatibilité OA :

- . 1 exsanguiné au 4e jour avait un taux initial de glycémie de 0,08
- . 2 sans exsanguino-transfusion avaient des taux de glycémie de 0,34 et 0,10
- . 2 ictères sans incomptabilité
- . 1 exsanguin à la 96e heure avait une glycémie à 0,12 à la 26e h. son hypoglycémie s'est prolongée 10 jours.
- . 1 exsanguiné à la 66e heure avait une glycémie à 0,17 à la 26e h.

Donc, hormis 1 cas, nous n'avons pas observé d'hypoglycémie per et post exsanguino-transfusion.

II - LES DYSMATURES OU RETARD DE CROISSANCE INTRA-INTERIN

Nous avons retenu 10 observations sur 36 cas de retard de croissance intra-interin (RIU) admis de janvier 1966 à juin 1969.

4 n'ont eu qu'un seul dosage
2 n'ont eu que 2 dosages
4 ont eu 3 dosages et plus

1 - FREQUENCE ET REPARTITION DES CAS

Selon les mêmes critères que pour les prématurés, nous avons classé 3 catégories selon les taux de glycémie :

A - Taux inférieur ou égal à 0,20 :

7 cas soit 19,44 %
dont 6 garçons et 1 fille
et dont 2 décès

B - taux de glycémie compris entre 0,21 et 0,30

2 cas : 2 filles
dont 1 décès

C - Taux de glycémie compris entre 0,31 et 0,40

1 cas : 1 fille
décès = 0

Répartition selon le sexe : 6 garçons
4 filles.

2 - LES SYMPTOMES

1 - 8 cas sur 10 furent symptomatiques

- trémulations : 6 fois
- cyanose : 2 fois
- hypotonie : 3 fois

Les 2 cas asymptomatiques :

- l'un avait 1 glycémie à 0,29
- l'autre avait 1 glycémie à 0,37

2 - L'heure de dépistage de l'hypoglycémie chez les retards intra-utérins ayant une glycémie inférieure ou égale à 0,20. Sur les 7 cas :

- 3 fois le dépistage fut fait avant la 12e heure de la vie
- 1 fois le dépistage fut fait entre la 12e heure et la 24e heure de la vie.
- 3 fois le dépistage fut fait après la 24e heure de la vie.
(mais dans 2 cas la première glycémie fut effectuée après la 40e heure)

3 - LE PRONOSTIC

Sur les 10 cas, on observa :

1 - 3 décès.

Sur ces 3 décès, nous avons retrouvé une étiologie pouvant expliquer l'évolution :

- . **PIG...** : poids 1580, gestation 35 semaines,
décès au 5e jour,
glycémie 0,05 à la 76e heure
hémorragie intra-ventriculaire à la vérification.
- . **TART...** : poids 1800 gr, gestation 39 semaines
décès au 16e jour
glycémie 0,20 à la 41e heure
Péritonite vérifiée.
- . **AHL...** : poids 1430 gr, gestation 35 semaines
glycémie à 0,29
Pleurésie purulente, oedème cérébral, pas d'hémorragie
méningée à la vérification.

- 3 n'ont aucune séquelle

NOM	Poids naissance	Glycémie	Symptômes	Date du Contrôle
GIG...	2200 gr	0,37	0	Enfant normal à 16 mois
KAR...	1250 gr	0,05 avant 4 h. 1,80	+	5 mois et demi
VAZ...	1870 gr	0,30 0,45	+	1 an.

NOM	Poids naissance	Glycémie	Symptômes	Date du Contrôle
DAR...	2500 gr	0,10 à la 60 th 0,12 à la 84 th	++	Nystagmus, hypotonie à 14 mois, troubles de la vision.
ROCH...	1660 gr	0,27 à la 12 th mais inférieur à 0,10 à la 2 th	+++	Rejet de tête en arrière et retard psychomoteur à 6 mois.
AULL...	1750 gr	0,16 à la 55 th mais 0,08 à la 3 th	+	Retard à 6 mois et demi
WETZ...	870 gr	0,10 au 10 ^e jour 0,12 à la 24 th	+++	Retard psychomoteur à 19 mois.

On remarque que sur ces cas séquellaires, 3 ont eu des hypoglycémies majeures et prolongées (55 heures, 84 heures, 10 jours). Le cas n° 1 a eu une extraction difficile avec 2 circulaires du cordon, une hyponatrémie majeure à 115 mcq. et un syndrome hémorragique avec thrombopénie à 40.000.

Si l'on veut apprécier le rôle éventuel de l'hypoglycémie dans la genèse des séquelles, il faut faire une analyse soigneuse dans ces 4 cas :

1 - DAR... : né le 17.7.1968, pendant les derniers mois de la grossesse : toxémie gravidique chez la mère avec TA à 16/10, albuminurie ; accouchement difficile : vacuum extractor, cordon long et grêle avec deux circulaires larges, liquide teinté. Terme de l'accouchement 9 mois, poids de naissance 2500 gr. Périmètre crânien 33,5 ; taille 45 cm.

Admis à l'hôpital à la 12e heure : on note l'existence de trémulations, cyanose, hypotonie. La glycémie étant à 0,25, la calcémie à 72 mg.

Au cours de l'évolution, l'enfant étant d'emblée mis sous perfusion de glucose hypertonique intra-veineux, on note les éléments suivants :

- La glycémie chute à 0,10 à la 60e heure, remonte faiblement à 0,12 à la 84e heure.

- La natrémie est effondrée à 115 mcq à la 60e heure, remonte à 132 à la 84e heure.

- La calcémie chute à 59 mg à la 24e heure.

- Enfin effondrement du complexe prothrombique avec thrombopénie variant de 60.000 à 40.000 à la 60e heure.

A 14 mois, il existe un nystagmus, une agitation incessante, de gros troubles de la vision avec hémorragie de la vitrée, si bien qu'il est difficile de tester l'enfant.

En conclusion : Bien des facteurs sont associés ici et il est difficile d'attribuer à l'hypoglycémie l'entière responsabilité des séquelles observées. L'hypoglycémie prolongée, résistante à la perfusion, semble n'être ici qu'un épiphénomène dans un tableau de souffrance cérébrale.

2 - ROCH... : né le 16.3.1969. Pendant les derniers mois de la grossesse, toxémie gravidique chez la mère avec hypertension à 20, protéinurie. L'accouchement fut normal au terme de 37 semaines. Le poids de naissance 1660 gr, périmètre crânien 30, périmètre thoracique 26,5, taille 45 cm.

L'examen clinique ne notait qu'une apathie.

Les éléments du tableau biologique à la 2e heure étaient :

- glycémie inférieure à 0,10
- calcémie 101 mg
- polyglobulie à 6 millions.

Le traitement fut une perfusion de glucose hyper et isotonique, puis l'adjonction de 5 unités d'ACTH à la 12e et 18e heure.

Les glycémies vont s'élever : 0,27 à la 12e heure
1,12 à la 18e heure
1,66 à la 32e heure

A 3 mois, les tests effectués montrent :

- motricité QD = 69
- langage : QD = 69
- sociabilité : QD = 79
- coordination oculo-motrice : QD = 65

L'hypothèse d'un retard psycho-moteur n'est pas exclue, mais il est trop tôt pour se prononcer.

3 - AUL... : Né le 5.3.69. La grossesse fut marquée par l'existence de métrorragies dans les premiers mois. Accouchement sans histoire, mais on note un liquide amniotique peu abondant, teinté. Terme de 9 mois. Poids de naissance 1700 gr, périmètre crânien 31 cm, périmètre thoracique 29, taille 45 cm.

L'examen à la 3e heure de la vie note l'existence de trémulations et sur le plan biologique :

- glycémie = 0,08
- calcémie = 92
- Ph = 7,28
- base déficit = -4,5 meq
- 5 millions de globules rouges.

Evolution : Sous perfusion de serum glucosé isotonique, la glycémie monte à 0,21 à la 7e heure. On ajoute alors 10 unités d'ACTH, la glucémie monte à 0,55 à la 24e heure. La prescription d'ACTH n'étant pas renouvelée, on voit rechuter la glycémie à 0,16 à la 55e heure.

L'ACTH est reprise à la dose 10 unités/24 heures et la glycémie restera alors toujours supérieure à 0,60.

Des crises convulsives surviendront à la 80e heure, 112e et 115e heure, ainsi qu'au 9e jour sans qu'une étiologie ne soit reconnue (P1, glycémies, calcémies... normales).

A 6 mois, l'enfant ne tient pas assis, il existe une hypertonie des membres inférieurs, les réflexes achilléens sont polycinétiques.

L'EEG : tracé de veille, somnolence, sommeil léger, normal.

Dans cette observation l'hypoglycémie prolongée et isolée semble-t-il, pourrait être responsable du tableau séquellaire.

4 - WET... : La grossesse fut marquée par une prise de poids de 12 kg, l'existence d'oedèmes, une insuffisance folliculo-luteinique. Accouchement sans histoire au terme d'une gestation de 32 semaines. Poids de naissance 870 gr, périmètre crânien 27,5, taille 35,5, Apgar 6 à 10 minutes.

L'examen clinique montre une adynamie, puis la survenue de cyanose et d'apnées. La glycémie est à 0,12 à la 24e heure. Sous sérum glucosé à 10 % la glycémie remonte à 0,55 le 2e jour, puis elle chute pour se maintenir inférieure à 0,15 du 8e au 12e jour.

A partir du 14e jour sous glucosé hypertonique et ACTH la glycémie restera supérieure à 0,30.

Evolution : A 6 mois l'âge de développement est de 3 mois

A 7 mois et demi : E.E.G. est normal

A 19 mois l'enfant s'assoit à peine tout seul, ne parle pas

L'hypoglycémie majeure, prolongée, peut avoir joué un rôle déterminant dans la genèse des séquelles.

4 - RELATIONS AVEC LES AUTRES DONNEES BIOLOGIQUES

La calcémie : Nous avons noté 3 hypocalcémies (78-77-77).
et 6 calcémies supérieures à 80 mg.

La polyglobulie : 4 cas polyglobuliques avec des chiffres supérieurs à . . .
5.500.000, les chiffres correspondants de glycémie étant : 0,29 - 0,20 - 0,05 -
0,10

3 cas non polyglobuliques avec des taux de glycémie
respectivement de 0,10 - 0,08 - 0,10.

En conclusion : Sur 36 dossiers

- Nous retrouvons 7 hypoglycémies inférieures ou égales à 0,20 dont 2 décès, qui, comme nous l'avons montré, ne sont pas dûs à l'hypoglycémie, donc une fréquence de l'hypoglycémie isolée symptomatique chez les retards intra-intérins de 13,8 %.

- Mais les séquelles sont observées dans 4 cas sur les 5 survivants ayant fait une hypoglycémie vraie :

. La responsabilité de l'hypoglycémie est discutée dans 1 cas

. Dans 3 cas, elle pourrait être un facteur déterminant sinon exclusif dans la genèse des séquelles.

oOo

2e PARTIE

SEMIOLOGIE DE L'HYPOGLYCEMIE
NEONATALE DU PREMATURE

A l'aide des données de la littérature et de notre propre expérience, nous envisagerons successivement :

1 - La définition de l'hypoglycémie néonatale.

2 - La fréquence de ce trouble.

3 - Les symptômes - Leur valeur.

4 - Les relations éventuelles entre le taux de la glycémie et les autres constantes biologiques.

5 - Le pronostic.

1 - LA DEFINITION DE L'HYPOLYCEMIE NEONATALE :

A partir de quel taux peut-on parler d'hypoglycémie

a) Chez le nouveau-né à terme, la glycémie varie de 25 à 144 mg pour 100 ml avec une moyenne de 62 mg dans les 48 premières heures (22). On admet une hypoglycémie pour des chiffres inférieurs ou égaux à 30 mg pendant les premières 40 heures, et des taux inférieurs à 40 et 50 mg après (24).

Pour CORNBATH (36) après la naissance, la glycémie chute, son niveau le plus bas étant 2 à 3 heures après la naissance, puis elle se stabilise de 4 à 6 heures avec une moyenne de 60 mg. Pendant les 72 premières heures, la glycémie oscille entre 30 et 120 mg, après 72 heures, son taux est supérieur à 40 mg.

b) Chez le retard de croissance intra-utérin, la glycémie est plus basse, sa moyenne chez le nouveau-né serait de 0,26 (NELIGAN).

c) Chez le prématuré. CORNBATH parle d'hypoglycémie pour des chiffres inférieurs à 0,20 après un jeûne de 3 heures et demi à 4 heures et demi. Normalement, la glycémie moyenne diminue 2 à 3 heures après la naissance (43 mg + ou - 3,4), puis elle remonte de 6 à 12 heures de vie à 52 mg + ou - 4,8, puis elle diminue à un minimum au 3e jour 35 + ou - 2, puis remonte progressivement à 50 - 60 mg en 3 ou 4 semaines. (23).

YU et PAYNE (95) admettent un taux inférieur à 20 mg pendant les 48 premières chez les prématurés de moins de 1500 gr. CORNBATH (32) admet que 98,4 % des prématurés ont des taux de glycémie supérieurs à 20 mg. ALISON chez 45 prématurés a trouvé dans les 25 premières heures une moyenne de 0,49 pour les moins de 1500 gr à 0,52 pour les prématurés de 1800 à 2500 gr.

Nous avons admis que l'on pouvait parler d'hypoglycémie pour des taux inférieurs à 0,20 g/litre chez les prématurés.

2 - FREQUENCE DE L'HYPOGLYCEMIE

a) L'hypoglycémie néonatale s'observe avec une fréquence de 2 à 3 pour 1000 naissances pour CORNBATH, 2 pour 1000 pour NELIGAN et ROBSON, 1,3 pour 1000 pour les nouveaux-nés à terme pour ZETTERSTROM.

b) Chez les prématurés, les chiffres varient autour de 6 %

. 7 cas sur 97 pour l'enquête de CORNBATH (33)

. 22 cas sur 320 prématurés, soit 7 % dans une enquête de 1966 (mais si on enlève les hypoglycémies observées chez les moribonds et celles qui sont transitoires, le chiffre s'abaisse à 5,7 %). (36).

. 4 à 6 % pour COMBS (24).

. 6 % pour R. PILDES, CORNBATH (70) - (99).

c) Pour les retard intra-intérins

. 15 % des R.I. U. avec symptômes ont une hypoglycémie (24)

. 17,9 % des R.I.U. dont les poids étaient inférieurs au 5e percentile pour l'âge de gestation ont une hypoglycémie (9).

. 91 % des nouveaux nés hypoglycémiques ont un poids de naissance au-dessous du 50^e percentile, (mais 68 % des normoglycémiques sont aussi au-dessous du 50^e percentile).

Sur tous les enfants avec manifestations évocatrices et poids de naissance inférieur au 50^e percentile, 1 sur 6 peut avoir une hypoglycémie inférieure à 0,20 (94) et 1 pour 7 pour CORNBATH (70).

. Sur 460 R.I.U. BOWER (21) trouve 20 hypoglycémiques dont 16 étaient au-dessous du 10^e percentile.

. Pour BLUM (10) 1/3 des R.I. U. ont une hypoglycémie, ce qui rejoint les chiffres de NELIGAN.

. Pour RAIVIO : 20 %.

Dans notre étude, nous retrouvons les chiffres indiqués par ces auteurs :

- fréquence de l'hypoglycémie avec symptômes chez le prématuré 4,54 %, ce chiffre ne tenant pas compte des cas où l'hypoglycémie semble être un épiphénomène au cours d'une maladie reconnue.

- fréquence de l'hypoglycémie avec symptômes chez les nouveaux-nés avec retard de croissance intra-utérin 13,8 %.

3 - LES SYMPTOMES DE L'HYPOGLYCEMIE NEONATALE.

A - Les symptômes - leur valeur.

- Pour BROWN et WALLIS, les symptômes les plus fréquents en faveur de l'hypoglycémie chez le nouveau né sont l'apnée, la cyanose (13). CORNBATH pense de même (70) (94), mais attribue une valeur particulière aux trémulations et aux convulsions ainsi que CREERY (39).

- Aucun symptôme n'est spécifique pour la majorité des auteurs (36). GRIFFITH sur 1000 nouveaux nés retrouve que 60 % des enfants hypoglycémiques ont des symptômes, mais que 52,9 % des enfants avec symptômes n'ont pas d'hypoglycémie (46).

- Chez les prématurés de moins de 2000 gr, il n'y a pas de différence significative de la glycémie entre ceux qui ont, ou n'ont pas de symptômes (4). CAMPBELL (19) note le même nombre de cas d'hypoglycémies symptomatiques et asymptomatiques chez le nouveau-né.

- Chez le R.I.U. BOWER (21) retrouve 13 hypoglycémies symptomatiques sur 20 cas. CORNBATH note que chez les prématurés avec symptômes les glycémies sont inférieures à celles observées chez les prématurés asymptomatiques (33) et pense que si les symptômes ne sont pas spécifiques, ils sont présents chez tous les prématurés hypoglycémiques (70), qui dans cette enquête sont représentés surtout par les R.I.U.

B - L'heure de dépistage.

Pour BROWN, les symptômes apparaissent après 24 heures, de même TYNAN (90). Pour CORNBATH les manifestations cliniques apparaissent entre 24 et 72 heures, mais en fait varient de 2 heures et demi à 7 jours (36).

Pour les R.I.U. l'hypoglycémie ne devient évidente dans la majorité des cas qu'après 24 heures, un quart des cas se manifestent avant. Pour CREERY (39) plus de la moitié des cas des hypoglycémies néonatales apparaissent dans les 24 premières heures. Pour NELIGAN (67) la latence des symptômes dans l'hypoglycémie néonatale peut atteindre 48 heures.

La pathogénie des formes asymptomatiques serait la suivante : le glucose n'est pas l'unique source énergétique du cerveau, il pourrait utiliser le lactate. A l'appui de cette théorie plusieurs auteurs ont donné des arguments : l'insuline n'entraîne pas de convulsions chez le porc nouveau né tant que le taux de lactate est élevé (EDWARDS 1964). Scope en 1964 signale 2 enfants avec hypoglycémie néonatale chez lesquels il n'observe des symptômes qu'à la chute du lactate. CORNBATH essaye d'administrer 5 meq/KG de lactate de sodium intraveineux dans 2 cas d'hypoglycémie symptomatique et n'observe aucune modification des glycémies, une symptomatologie inchangée dans un cas, aggravée dans l'autre. (36).

Notre étude rejoint les données de la littérature : Les symptômes observés chez les prématurés avec hypoglycémie ne sont pas spécifiques de celle-ci. On peut néanmoins attribuer une certaine valeur aux trémulations en sachant que les formes asymptomatiques représentent 45,5 % des cas.

Si dans 72 % des cas l'hypoglycémie est dépistée avant la 12e heure, c'est du fait des dosages systématiques, car toutes les hypoglycémies sans symptômes (sauf 1 cas décédé) furent observées avant la 12e heure. Nous pensons qu'un certain délai de l'ordre de 20 à 24 heures est nécessaire pour que des symptômes apparaissent, mais que l'on doit faire le dépistage avant.

Pour les retards de croissance intra-intérin, l'hypoglycémie est pratiquement toujours accompagnée de symptômes, et ceux-ci apparaissent plus tôt que chez les prématurés.

4 - RELATIONS ENTRE LE TAUX DE LA GLYCEMIE ET D'AUTRES DONNEES BIOLOGIQUES.

A - Avec la bilirubine :

- Pour CORNBATH (4), il n'y a pas de corrélation entre le taux de la bilirubine et la glycémie.

- L'association hémolyse a été rapportée par de nombreux auteurs : GERRARD 1952 - HALZETINE 1967 - MAC RAE - PALAVRADJI 1965, RANDALL - MURRAY 1967, PRICE (72). Ce dernier auteur note sur 86 syndromes hémolytiques néonataux avec 56 exsanguino-transfusions, 6 hypoglycémies, soit un pourcentage de 4 %, alors que chez les témoins ce taux est de 0,21 %.

La pathogénie admise par PRICE-BARRET (6) - HALZETINE (49) est une hyperplasie des îlots de Langerhans avec hyper-insulinémie per et post exsanguis transfusion (MILNER, WRIGHT) probablement du fait d'un apport glucosé excessif par le sang conservé transfusé, entraînant une réponse pancréatique excessive. D'autres attribuent un rôle au glucose dans la glycuco-conjugaison de la bilirubine.

Les auteurs insistent sur la nécessité d'un traitement prophylactique de l'hypoglycémie.

Dans notre étude 1 seul cas d'exsanguino transfusion peut avoir joué un rôle sur le taux de glycémie.

B - Avec le taux de la calcémie :

- CORNBLATH (36) note que 10 % des hypoglycémies néonatales ont une calcémie inférieure à 70 mg et que 25 % ont un taux inférieur à 80 mg (6).

- Pour notre part, nous trouvons que 18,18 % des prématurés hypoglycémiques ont une calcémie inférieure à 80 mg, mais 26,8 % des prématurés normo-glycémiques ont également une hypo-calcémie donc il ne semble pas exister de corrélation entre glycémie-calcémie.

C - Le nombre de globules rouges :

CORNBLATH note une polyglobulie dans 20 % des hypoglycémies néonatales.

Le chiffre que nous trouvons est un peu supérieur mais là encore il n'existe pas de corrélation entre le nombre de globules rouges et le taux de la glycémie.

5 - PRONOSTIC DES HYPOGLYCEMIES NEONATALES.

Les statistiques sont d'interprétation difficile

- BROWN 1963 (13) sur 10 cas d'hypoglycémie chez les nouveaux nés (qui sauf 1 sont des dysmatures), note :

- . 2 décès,
- . 4 séquelles
- . 4 sans séquelle

- CORNBLATH (27) sur 8 cas d'hypoglycémie néonatale note :

- . 1 décès
- . 5 sans séquelle
- . 2 séquelles.

- NORVAL sur 42 prématurés, note 9 décès.
- BOWER (21) sur 13 cas d'hypoglycémie chez des R.I.U. note :
 - . 4 décès (2 pneumopathies, 2 hémorragies pulmonaires)
 - . 9 survivants dont un seul est normal.
- OLOFSSON NILSON - ZETTERSTROM (42) sur 24 cas d'hypoglycémie néonatale dont 14 inférieure ou égale au 10^e percentile revus de 6 à 8 ans :
 - . 13 ont des anomalies électroencéphalographiques,
 - . 10 ont un quotient intellectuel inférieur à 85.
- CORNBATH (36) : pronostic des hypoglycémies néonatales :
 - . 56 % ont quelques anomalies
 - . 28 % ont des anomalies neurologiques
 - . 19 % sont normaux contre 39 % pour les témoins.
 - . 47 % ont des anomalies électroencéphalographiques contre 22 % chez les témoins
 - . 33 % n'ont aucune séquelle contre 56 % chez les témoins.
- GRIFFITH (46) dans une enquête sur 1000 nouveaux-nés (prématurés ou malades) note 14,9 % de décès chez ceux qui sont hypoglycémiques contre 14,6 % chez ceux qui ne le sont pas.
- KNOBLOCH (53) La mortalité hypoglycémique néonatale est de 30 à 40 %. Les séquelles sont observés dans 20 % des cas.
- TYNAN (90) sur 30 hypoglycémies avec symptômes trouve 5 décès tous par une étiologie autre. Il pense que l'hypoglycémie n'est qu'un des éléments des perturbations métaboliques relevant d'étiologies diverses.
- KARIO-RAIVIO - trouvent 4 retards psychomoteurs sur 44 hypoglycémies néonatales. (74).

Mais pour beaucoup d'autres auteurs

1 - La mortalité n'est pas liée à l'hypoglycémie, celle-ci n'est que secondaire.

GRIFFITH (46) sur 20 décès autopsiés nouveaux-nés ayant eu une hypoglycémie néonatale, dans un seul cas seulement le décès pourrait être attribué à l'hypoglycémie.

TYNAN (90) sur 5 décès trouve une autre étiologie dans chaque cas.

2 - Le problème des séquelles même est très discutable. Pour certains, l'hypoglycémie peut engendrer des lésions cérébrales spécifiques avec dégénérence neuronale et gliale des cellules du système nerveux central, fragmentation des noyaux, disparition des corps de Nissl avec granulations cytoplasmiques. ANDERSON (2) (3), RUSSL (8), BANKER (5), mais cette hypoglycémie doit être durable pour entraîner ces lésions.

HARWORTH (45) faisant une étude comparée des hypoglycémies néonatales avec ou sans symptômes, montre que sur 22 cas, 14 furent asymptomatiques dont 2 seulement pouvaient avoir quelques séquelles neurologiques. Par contre, sur les 8 cas avec symptômes revus ultérieurement, 5 avaient des séquelles neurologiques certaines.

Pour d'autres, l'hypoglycémie n'est pas en cause dans la fréquence des séquelles. Celles-ci sont liées aux lésions cérébrales associées. Le pourcentage des dégâts neurologiques sur 24 hypoglycémiques trouvés par CORNBLEATH, est comparable à celui d'un groupe d'enfants de même poids de naissance sans hypoglycémie. CREERY (39) démontre que dans l'hypoglycémie néonatale symptomatique, une atteinte cérébrale est observée chez 17 % des survivants, mais lorsqu'une atteinte cérébrale à la naissance s'associe à une hypoglycémie, 100% des survivants ont des séquelles.

De notre étude, il ressort que tous les prématurés hypoglycémiques décédés avaient un poids de naissance inférieur à 1500 gr et que, sauf dans un cas, tous avaient une maladie pouvant expliquer l'issue fatale, malheureusement cela ne put être affirmé à l'autopsie que dans un cas. Par contre, les 2 retards de croissance intra-intérins hypoglycémiques décédés avaient cliniquement et anatomiquement une étiologie expliquant l'issue fatale. On peut considérer donc l'hypoglycémie dans tous ces cas comme épiphénomène.

3 - L'hypoglycémie peut avoir des récurrences dans l'enfance (67) et ceci nous invite à surveiller nos hypoglycémiques pendant les premières années de la vie.

Ainsi BROBERGER et ZETTERSTROM ont observé 7 cas d'hypoglycémie récurrente de l'enfant dont 6 chez d'anciens retards de croissance intra-intérin.

GABILAN et CHAUSSAIN signalent la fréquente notion de prématurité dans les cas d'hypoglycémie idiopathique du jeune enfant associée à une cataracte le plus souvent zonulaire.

Enfin RAVIO retrouve dans 26 cas d'hypoglycémies de l'enfant, 8 fois un antécédent prouvé d'hypoglycémie néonatale.

3e PARTIE

PATHOGENIE

de

L'HYPOGLYCEMIE NEONATALE

Nous éliminerons de ce cadre les hypoglycémies d'étiologie reconnue en particulier :

- Les glycogénoses
- La galactosémie
- L'intolérance au fructose
- Le syndrome adrénogénital
- Les tumeurs du pancréas
- La sensibilité à la leucine
- Les enfants géants
- Le syndrome de Beckwith
- Les enfants de mère diabétique

Pour ne nous intéresser qu'aux hypoglycémies idiopathiques, en particulier chez les prématurés et les retards de croissance intra-utérins. De nombreux auteurs ont posé des jalons dans cette étude :

Notion d'hypoglycémie néonatale entrevue par HARTMAN JOURDAN en 1937, puis MAC QUARRIE en 1954, CONN SEITZER en 1955, travail de M. CORNBATH en 1959. En 1960, HARRIS et TIZARD, puis ZETTERSTROM en 1962, BROWN et WALLIS en 1963 soulignent le danger cérébral. NELIGAN en 1963 constate la fréquence de l'hypoglycémie au cours de la dystrophie placentaire. MINCOWSKI préconise l'utilisation de la perfusion en réanimation néonatale. Mais ce sont surtout les travaux de MARWIN CORNBATH qui ont le plus contribué à enrichir nos connaissances.

La pathogénie de l'hypoglycémie néonatale est fort complexe. Nous allons envisager les différents déterminismes incriminés par les auteurs en sachant l'intrication possibles des données, et dans un but de clarté nous étudierons successivement :

I - Les réserves hépatiques et générales en glycogène appréciées :

- A - Par les constatations anatomiques
- B - Par les épreuves de mobilisation (glucagon, épinéphrine).

II - La maturité des systèmes enzymatiques hépatiques

III - Le rôle des lipides et des acides aminés dans la régulation glycémique.

IV - L'utilisation périphérique du glucose :

A - Par les épreuves de charge

B - Par l'appréciation de l'insulinémie.

V - La régulation hormonale en réponse à l'hypoglycémie :

A - Les glucocorticoïdes

B - L'hormone de croissance

B - La médullosurrénale

Nous envisagerons de faire une synthèse sur la pathogénie de l'hypoglycémie néonatale. Enfin, nous apporterons une contribution personnelle en étudiant les réponses de l'hormone de croissance sous une charge en glucagon chez des prématurés hypo et normoglycémiques.

oOo

I - LE GLYCOGENE HEPATIQUE

Appréciation des réserves

Le stockage hépatique peut s'évaluer soit par des constatations anatomiques, soit par sa mobilisation sous l'influence d'hormones en particulier l'épinéphrine et le glucagon, celles-ci activent les phosphorylases qui catabolisent le glycogène avec cette différence entre elles que l'épinéphrine diminue aussi l'utilisation musculaire du glucose et a des effets circulatoires qui peuvent modifier la différence artério-veineuse.

Mais pour que ces hormones activatrices de la glycogénolyse agissent, il faut certes que leur sécrétion soit adaptée, mais aussi que leur récepteur, c'est-à-dire le foie, soit mature. Cette maturité enzymatique peut s'étudier

Le prématuré utilise précocement les graisses (augmentation rapide du taux du glycérol sanguin (MELICHAR 1967), chute rapide du quotient respiratoire CROSS 1957...).

Pour CORNBATH (35) les stocks en glycogène sont élevés les 6 premières heures et diminuent entre le 3e et le 7e jour. Après 7 jours ils paraissent adéquats.

Chez les retards de croissance intra-utérin.

La malnutrition placentaire, sur laquelle tous les auteurs insistent, explique le taux faible des réserves de glycogène hépatique (SHELLEY 1966) (NAEYE 1967).

Les réserves en graisses sont plus faibles (93).

Or, chez ces enfants le cerveau a un accroissement normal par rapport aux autres organes, le rapport poids du cerveau/poids du foie normalement égal à 3 (GRUENWALD) est plus élevé et il n'y a pas assez de glycogène pour subvenir aux besoins de l'encéphale.

D'autre part, CORNBATH, SINCLAIR, SILVERMAN ont montré que si les viscères de ces enfants sont trop petits pour leur âge, les divisions cellulaires ont cependant une activité conforme au développement foetal ; la masse cellulaire active est donc plus élevée que celle d'enfants du même âge et plus gros : il en résulte là encore une consommation d'oxygène accrue., ces sujets sont hypermétaboliques.

B - LES EPREUVES DE MOBILISATION DU GLYCOGENE

1 - Epreuve au glucagon

Chez des prématurés de plus de 7 jours, la réponse avec 30 et 300 microgramme/kilo de glucagon est plus importante que chez des prématurés de 3 à 7 jours.

Et chez des prématurés de 8 à 27 jours, la réponse avec 30 micro grammes est plus importante qu'avec 300 micro grammes chez des prématurés de 3 à 7 jours (CORNBATH 35).

Chez des prématurés normaux, le glucagon à la dose de 50 micro grammes/kilo fait 10 minutes à 30 heures après la naissance. CORNBATH trouve une réponse hyperglycémiant moins importante que chez le nouveau né à terme en dépit d'une dose de glucagon plus forte, mais l'hyperglycémie est prolongée de la même manière (2 heures après le début de l'épreuve la glycémie dépasse de 17 mg le taux à jeûn).

Après 5 jours de vie, les prématurés et nouveaux nés à terme ont une réponse proche de celle de l'adulte, en particulier le retour au taux à jeûn est obtenu à la 2e heure. Le prématuré aurait donc une insuffisance hépatique relative.

MULLIGAN-SCHWARTZ (66); chez des nouveaux nés normaux dans les 8 premières heures de la vie, la réponse au glucagon intra veineux par la veine ombilicale à la dose de 30 micro grammes par kilo montre une augmentation de la glycémie de 35,4 mg à la 45e minute avec retour au taux initial en 120 minutes. Si on ajoute au glucagon de l'épinéphrine et si on augmente la dose de glucagon à 300 micro grammes, la réponse hyperglycémiant est plus intense et plus prolongée. L'auteur pense que l'utilisation périphérique est moins importante, que le relargage hépatique et que les enzymes fonctionnent normalement, encore qu'il existe un certain degré de faiblesse dans la réponse hépatique globale.

SCHWARTZ (77) montre également que sous glucagon, chez le nouveau né et chez le prématuré, la flèche et le retour à la normal de la glycémie sont différentes de l'adulte.

DE MEYER note que chez le nouveau né de moins de 3 heures, la réponse au glucagon est faible - entre 6 et 30 heures, la réponse est vive mais prolongée - mais il insiste sur l'influence du mode d'accouchement (par césarienne réponse plus faible), sur les doses, enfin sur le fait que cette insensibilité relative au glucagon peut être vaincue par administration de corticoïdes, soit à la mère avant l'accouchement, soit à l'enfant au moment de la naissance (OH 1962).

Ainsi la réponse différente entre l'enfant né par césarienne et par accouchement spontané pourrait s'expliquer par les différences de concentration sanguines en corticoïdes (KENNY 1963) mais cela n'explique pas la réponse plus faible chez les nouveaux nés de 3 heures par voie naturelle.

BLUM (9), chez les R.I.U. montre que le glucagon augmente les glycémies, mais il n'y a pas de corrélation entre les taux de glycémie induits par le glucagon et les taux à jeûn. Ces expériences allaient contre les hypothèses de CORNBLATH qui avaient décrit une réponse négative dans 3 cas en 1959.

2 - Epreuve à l'épinéphrine

La réponse hyperglycémiant par l'épinéphrine chez le prématuré est identique à celle des nouveaux nés à terme. (26).

Chez les nouveaux-nés normaux pendant les 8 premières heures, 3 micro grammes/kilo d'épinéphrine en sous cutané, entraîne une réponse identique que celle observée chez les nouveaux nés simplement piqués. (66).

Mais qu'il s'agisse du glucagon ou de l'épinéphrine, on ne possède aucune étude sur le relargage endogène de ces deux hormones en réponse à l'hypoglycémie. STERN (74) montre chez des R.I.U., mais étudiés du 15^e au 30^e jour, qu'il n'existe pas de réponse de la médullosurrénale à l'hypoglycémie (36).

II - EPREUVES EXPLORANT LA MATURITE ENZYMATIQUE HEPATIQUE

CORNBLATH (35) effectue les épreuves de charge en galactose par voie intra-veineuse chez 19 prématurés de 2 heures à 18 jours. La clearance varie peu avec l'âge, mais est moindre que chez l'adulte. De même chez 17 prématurés de 17 heures à 26 jours, il effectue des tests de tolérance au fructose : il constate que le taux de disparition du fructose est plus lent chez les prématurés de moins de 3 jours, mais sans grande différence avec les enfants plus âgés. La présence de grande quantité de glycogène tôt au cours de la gestation dans le poumon, le foie ou le cerveau du fœtus suggère une activité enzymatique adéquat pour la glycogénèse (les transaminases sont élevées chez le prématuré.).

Mais pour que la néoglycogénèse protidique ou lipidique fonctionne, un enzyme à sens unique la fructose 1-6 diphosphatase intervient. Son taux ayant été trouvé - diminué chez le lapin au 20-29e jour de gestation, atteignant une activité normale après 2 semaines.

Mais cette hypothèse s'effondre devant les résultats de CORNBLATH, qui montre bien que, certes une charge de fructose chez un prématuré de moins de 3 jours entraîne une conversion en glucose plus basse qu'après 3 jours, mais elle existe.

MULLIGAN-SCHWARTZ (66) étudiant les épreuves de charge au galactose montrent que l'utilisation est plus lente que chez l'adulte ou l'enfant, mais on ne peut parler de diminution du captage hépatique par déficit enzymatique, étant donné que 5 minutes après la charge, la glycémie augmente de manière importante.

Ceci ne vient donc pas confirmer les résultats obtenus en expérimentation chez le porc par NEMETH, MORE qui avaient montré une immaturité de la glucose 6 phosphatase en particulier.

III - ROLE DES LIPIDES ET DES ACIDES AMINES DANS LA REGULATION

GLYCEMIQUE

A - ROLE DES LIPIDES

SHELLEY - DAWKINS ont insisté sur les faibles réserves glycogéniques chez le nouveau né surtout les dysmatures. CORNBLETH-WRYBRIGHT - BAENS (1963) notent la déviation de la normale du rapport Poids cerveau/Poids du foie chez les dysmatures, le poids du cerveau étant normal pour l'âge de gestation.

NOVAK, MELICHAR, HAHN, HOLDOWSKY (1965) ont montré que le taux des acides gras augmente à un maximum dans les premières 24 heures chez l'enfant à terme avec un quotient respiratoire bas. Les graisses remplacent les sucres dans leur rôle métabolique, en particulier au niveau du cerveau (21).

ELUM - DODION - LOEB (9) étudiant 2 groupes de nouveaux nés, retards intra-utérins et nouveaux nés à terme, montrent que le taux de F.F.A. est élevé dans les 2 groupes, ceci exprimant bien le catabolisme lipidique intense des nouveaux nés, mais il n'est pas possible d'établir un rapport entre la glycémie et le taux FFA, de même le rapport lactate/pyruvate est le même dans les 2 groupes.

SHELLEY - NELIGAN (81) montrent également que rapidement après les premières heures de la vie, les graisses constituent l'essentiel de l'apport énergétique. Cette utilisation importante des graisses serait favorisée par une production élevée d'hydrocortisone et un taux bas de sécrétion de l'insuline, d'où libération de glycérol utilisé par les oxydations ou la néoglucogénèse. L'alimentation apportant du sucre, la glycémie va augmenter, les stocks en glycogène hépatique se reconstituer.

Pour MEYER (41), chez le nouveau né à terme, à la naissance, le taux des acides gras est plus faible que chez la mère. Puis il note une ascension lente qui est inhibé par le serum glucosé intra-veineux (MELICHAN 1964) par le glucagon (MILNER 1967). Le prématuré par contre utilise rapidement et précocement ses graisses encore que NOVAK (1965) n'ait pas toujours trouvé un taux élevé d'acides gras chez les prématurés.

PILDES et CORNBATH étudient le taux FFA chez le nouveau né normal et l'enfant de mère diabétique dans les premières 24 heures avant et après charge en glucose :

- A jeûn FFA = 1268 ± 42 micro Eq/litre chez l'enfant de mère diabétique.
- A jeûn FFA = 1627 ± 155 micro Eq/litre chez l'enfant de mère normale.
- Après une charge en glucose : la chute en pourcentage des valeurs à jeûn est comparable dans les 2 groupes d'enfants - chute de 20 % à 60' - mais la diminution continue chez le nouveau né normal si bien qu'à 90 - 120' les valeurs absolues sont les mêmes dans les 2 groupes.

Les auteurs s'appuyant sur le fait que les taux FFA sont plus bas chez les enfants de mère diabétique, tandis que les glycémies sont identiques, suggèrent que les enfants de mère diabétique restent plus sensibles à l'action antilipolytique de l'insuline qu'à son action hypoglycémiant - rôle renforcé par l'hyperglycémie qui diminue l'action lipolytique des autres hormones HGH en particulier.

B - ROLE DE L'UTILISATION DES PROTIDES

Les acides aminés ne peuvent pas constituer une source appréciable de néoglucogénèse.

Selon SHELLEY et NELIGAN le Turn over ralentit des protides chez les rats nouveaux nés soumis au jeûne suggère que les acides aminés ne sont pas disponibles pour une synthèse des glucides dans la période néonatale.

Selon Mc CANCE chez le nouveau-né non alimenté, les protides ne peuvent fournir que 4 % des calories nécessaires.

L'anabolisme intense de cette période exige en effet que les acides aminés soient entièrement réservés à cette fonction.

IV - L'UTILISATION PERIPHERIQUE DU GLUCOSE

On sait que l'hypoglycémie des enfants de mère diabétique est sous la dépendance d'un hyperinsulinisme avec augmentation de la consommation périphérique du glucose. Peut-on incriminer ce même mécanisme chez le nouveau-né à terme ou le prématuré :

On peut étudier ce mécanisme, soit de manière indirecte par des épreuves de charges, en glucose, soit de manière directe par dosage de l'insulinémie.

A - LES EPREUVES DE CHARGE

CORNBLATH (35) effectue des charges en glucose chez des prématurés de moins de 3 jours : il observe que la clearance de l'apport de 1 gr/kg de glucose intraveineux est plus faible que chez des prématurés de 3 à 7 jours. Par contre l'administration d'insuline à 2 prématurés de moins de 3 jours entraîne une augmentation du taux de disparition du glucose, donc il ne s'agit pas d'une impossibilité à utiliser l'insuline.

MULLIGAN - SCHARTZ (12) étudient les épreuves de charge, de double charge du glucose par voie intraveineuse chez des nouveaux nés à terme dans les heures qui suivent l'accouchement : Le taux d'utilisation du glucose est diminué pendant les premières heures et la 2e partie de la courbe est plus prolongée que chez l'adulte, si bien que l'hypoglycémie n'apparaît qu'après 2 heures. Ceci suggère un dysfonctionnement des centres régulateurs.

L'impossibilité qu'a le nouveau né d'ajuster sa glycémie à une charge peut être due à une sécrétion d'insuline défectueuse et retardée comme le suggère la double charge. Ceci indique clairement que l'hyperinsulinisme ne joue pas dans l'hypoglycémie des premières heures.

D'autres auteurs (10) ont trouvé des valeurs relativement basses des coefficients d'assimilation du glucose durant les premières heures de la vie chez le nouveau né - $K = 0,80 \times 10^{-2}$, l'hyperglycémie ne provoque pas de libération d'insuline.

A partir du 3e jour, K augmente, ceci étant peut être en rapport avec l'alimentation per os-Conard (1955).

Les épreuves au tolbutamide et à la leucine

Chez des prématurés de moins de 3 jours, CORNBLATH a montré qu'il n'y a pas de réponse à la leucine et au tolbutamide. Après le 3e jour, on obtient une chute nette avec ce dernier. Ceci est un argument de plus contre l'hypothèse d'une hypersecrétion d'insuline (35).

Exploration de la sensibilité à l'insuline.

BO WIE (1963) par administration de 500 m U/kg d'insuline à des nouveaux nés de 3 à 6 heures montre que la sensibilité à ce produit est beaucoup moins prononcée que chez l'adulte.

BAIRD (1962) montre que l'insulinémie du nouveau né normal à terme est plus basse que chez la mère. STIMMLER en 1963 a montré que seulement 50 % des enfants réagissaient au glucose, ils semblent ne pas libérer d'insuline sous l'influence du glucose, bien que leur pancréas soit capable de sécréter puisqu'ils réagissent à la tolbutamide.

B - L'INSULINEMIE

GRASSO (47) étudie l'insulinémie chez 80 prématurés pendant les 24 premières heures. Il montre que pour une glycémie moyenne de 31 mg/100 l'insulinémie à jeûn est de 19 micro U, ce qui concorde avec les résultats de MILNER (1965), JORGENSEN (1966).

Mais sous hyperglycémie supérieure à 200 mg/100 par perfusion glucosée, l'insulinémie augmente peu (32 micro U à 30', 18 + ou - 3 à 60', 22 + ou - 5 à 120'), et ceci malgré l'hyperglycémie persistante. Par contre sous perfusion d'une solution d'acides aminés, l'insulinémie est très augmentée (153 micro U à 30', 53 + ou - 9 à 60', 35 micro U à 90' et 120' - la glycémie variant de 26 à 77 à 120').

Ces résultats pourraient s'expliquer par une diminution de la sensibilité à l'insuline endogène, cela étant en rapport avec un taux élevé de FFA, (CORNBLATH, SCHWARTZ - 1966, DAWES - 1968). Les auteurs pensent que l'insuline chez le prématuré a pour rôle essentiel de stimuler l'utilisation des amino-acides pour la synthèse protéique.

MILNER et WRIGHT montrent de même (61) que l'hyperglycémie, chez des nouveaux nés de 11 à 21 heures, n'entraîne pas une augmentation notable de l'insulinémie.

CORNBLATH (36) étudie l'insulinémie et la glycémie sur 6 hypoglycémies néonatales asymptomatiques : pour une glycémie moyenne d 31 mg il trouve une

insulinémie moyenne à 15 micro U/ml, alors que pour les témoins pour une glycémie moyenne à 49 mg l'insulinémie est à 11 microU/ml. Il pense que le stimulus de sécrétion de l'insuline pourrait être les amino-acides ou une autre substance.

GRANT montre que chez les prématurés de moins de 6 semaines, en bonne santé, après 3 heures de jeûne pour une glycémie moyenne de 69 mg/100, l'insulinémie varie de 13 à 43 micro U/ml avec une moyenne de 29. Cet auteur note que chez les enfants l'insulinémie à jeûn augmente avec l'âge, mais que chez l'adulte elle est augmentée au cours de l'acroméglie, la grossesse, l'administration de glucocorticoïdes, en réponse à une hyperglycémie provoquée. Il attire l'attention sur les rapports entre l'insulinémie et les modifications endocriniennes (45).

HOET - M. DE GASPARO - LAMBERT - THOMAS aux journées de diabétologie de l'Hôtel Dieu en 1967 dosent l'insulinémie de l'artère et de la veine ombilicales des nouveaux nés normaux et les taux de la mère -cellesci étant classées en 2 hroupes : celles qui reçoivent une perfusion glucosée pendant l'accouchement et celles qui n'en reçoivent pas. Ils constatent :

- que le gradient pour le glucose entre la mère et le fœtus se maintient ;

- et qu'il n'y a pas de relation entre l'insulinémie de la mère et celle de l'artère ombilicale, mais que l'insulinémie de la veine ombilicale est en relation avec celle de l'artère et qu'elles sont pratiquement identiques. Les taux peu élevés dans l'artère ombilicale sont inférieurs à ceux trouvés à jeûn chez l'adulte et suggèrent une faible production d'insuline par le fœtus (51).

PILDES et CORNBATH (72) comparent les variations de la glycémie, l'insulinémie, STH-FFA chez des enfants de mère diabétique et des nouveaux nés normaux après ingestion de glucose pendant les 24 premières heures de la vie.

L'insulinémie à jeûn :

14 + ou - 2 micro U/ML chez des enfants de mère diabétique
7 + ou - 1 micro U/ml chez des nouveaux nés normaux.

Après charge en glucose per os : (2 kg/K en solution à 30 %)

Les glycémies à jeûn étant respectivement de 63 + ou - 8 et 60 + ou - 3 mg/100 chez les enfants de mère diabétique et chez les enfants normaux, après la charge en glucose per os les taux passent à 112 + ou - 7 et à 160 + ou - 6.

L'insulinémie augmente plus rapidement chez les enfants de mère diabétique (à 30' 30 + ou - 6) que chez les nouveaux nés normaux (15 + ou - 3 à 30")

à 60' les taux sont identiques et à 90 et 120' légèrement plus élevés chez les nouveaux nés normaux. Les auteurs pensent que la réponse diminuée et retardée des îlots de Langherhans chez le nouveau né normal peut refléter le manque de stimulation du fait de la relative constance de la glycémie in utéro de l'enfant de mère normale.

cOo

V - LA REGULATION HORMONALE A L'HYPOGLYCEMIE

A - LES GLUCOCORTICOIDES

Traversant la barrière placentaire, leur taux est élevé à la naissance chez le nouveau né (12). Pour SCHWARTZ (77) le taux des glucocorticoïdes du cordon est identique à celui de la mère - mais il chute pour devenir indosable au 2^e jour.

Dans une autre publication, il note que l'enfant né par voie naturelle à un taux de concentration en glucocorticoïdes du cordon identique à celui de la mère non gestante. Dans un cas chez un enfant né à terme, à la 53^e heure, le taux est encore élevé.

Chez le nouveau né, les 17 cétostéroïdes libres du plasma augmentent rapidement après ACTH (Bertrand GILLY - LORAS - 1960) est exprimée en surface corporelle, la production journalière d'hydrocortisone est identique à celle de l'adulte. (KENNY - MALVAUX - 1963) - ceci va contre les résultats de BERTRAND et KLEIN (72) et de AARSKOG qui pensent qu'il existe une dépression fonctionnelle des surrénales entre 12 et 36 heures chez le nouveau né.

FREDERIC - KENNY (54) montrent que sur 8 cas d'hypoglycémie néonatale dans les premiers jours de la vie, dont 4 avec poids de naissance inférieur au 10^e percentile, dans 7 cas le taux du cortisol était au-dessous de la moyenne pour l'âge. Mais les auteurs pensent que ce fait n'est qu'un facteur aggravant de l'hypoglycémie, mais pas le facteur déterminant. (Les enfants avec hyperplasie surrénale congénitale et syndrome de perte de sel ont un taux aussi bas du cortisol sans symptômes d'hypoglycémie).

SMITH (1964) pense que la cortico-surrénale est moins active chez le prématuré (41).

B - L'HORMONE DE CROISSANCE

BULGARELLI (16) - 17) montre que chez 25 prématurés de 1750 à 2500 gr, examinés de la 10^e à la 36^e heure, dont la glycémie moyenne est de 72 mg, la

STH dans 17 cas entraîne une augmentation de la glycémie, par rapport à la moyenne des valeurs à jeûn, de 32,97 %.

CORNBLATH (36) chez 4 nouveaux nés trouve des taux STH à jeûn de 95 millimicrogrammes - taux qui monte à 124 en 60' sous glucagon.

CORNBLATH - PARKER - REISNER - FORBES (1965) montrent qu'il n'y a pas de corrélation entre l'hypoglycémie et le taux de STH chez le prématuré et le nouveau né à terme (81).

Tous les auteurs admettent que le taux de STH est élevé chez le nouveau né, qu'il reste élevé pendant 48 heures, puis diminue, sous hypoglycémie il augmente.

MILNER et WRIGHT, chez 9 nouveaux nés de 2740 à 4200 gr, dont des charges en glucagon 300 micro grammes/kg de la 11e à la 22e heures de la vie, ils notent que avant l'épreuve, le taux de HGH est de 63 ng/ml et qu'il passe à 115 à la 60e ml est peu vraisemblable que le glucagon stimule directement HGH. Il faut rappeler que cette hormone stimule la synthèse protéique, or la croissance est à son maximum dans la période néonatale.

PILDES -CORNBLATH (71) étudient les taux de STH chez des nouveaux nés normaux et des enfants de mère diabétique dans les premières 24 heures à jeûn et après charge en glucose per os.

A jeûn): 63 + ou - 2 millimicrogrammes chez l'enfant de mère diabétique on trouve par Ml)

64 + ou - 13 millimicrogrammes chez le nouveau né normal.

Après charge en glucose :

- chez l'enfant de mère diabétique : STH monte à 60' à 133 + ou - 21 millimicrogrammes/ml

- chez l'enfant de mère normale : l'hormone de croissance baisse puis remonte pour atteindre à 60' 66 millimicrogrammes/ml + ou - 16

Cette réponse plus faible peut être due à la glycémie plus élevée chez le nouveau né normal.

CORNBLATH - REISNER - FORBES dosent HGH chez 20 nouveaux nés : Ils trouvent une valeur moyenne dans la veine du cordon de 66 microgrammes/ml - pendant les 24 premières heures le taux est en moyenne de 52 + ou - 39 microgrammes, puis 72 les 24 heures suivantes. (Pas de différence entre les enfants nés par voie naturelle ou par césarienne).

Chez 111 prématurés HGH = 59 pendant les premières 24 heures puis le taux monte à 76 les 24 heures suivantes, le taux restant supérieur au nouveau né à terme du 2^e au 6^e jour.

La réponse à l'hypotlycémie par l'insuline chez le prématuré et le nouveau né à terme montre une élévation de HGH de 300 %.

La réponse à l'hyperglycémie chez 3 nouveaux nés de 5 à 28 heures entraîne une augmentation de HGH de 56 à 261.

Le taux élevé de HGH n'est pas expliqué par une diminution de son utilisation chez le nouveau né, en effet la 1/2 vie est la moitié de celle de l'adulte chez des nouveaux nés de 40 heures à 6 jours.

Les facteurs qui pourraient stimuler la sécrétion de l'hormone de croissance sont multiples : stress de la naissance, asphyxie, anoxie, l'augmentation des NEFA, l'adaptation thermique, l'alimentation... (31).

C - LA MEDULLO-SURR2NALE

Pour beaucoup d'auteurs la réponse de la médullo-surrénale à l'hypoglycémie, jugée sur l'excrétion des catécholamines et leurs taux plasmatiques est normale chez le nouveau né (81).

STERN, reprenant les études de BROBERGER et ZETTERSTROM, montre que 5 enfants avec retards intra-intérins ayant eu des hypoglycémies sévères sont incapables de remonter leur glycémie sous insuline entre le 15^e et le 30^e jour de la vie et qu'ils ne présentent pas d'augmentation de leurs catécholamines urinaires.

Les auteurs pensent que soit cette inertie médullo-surrénale est un facteur dans la genèse de l'hypoglycémie néo-natale, soit que l'épuisement surrénale soit secondaire à la longue hypoglycémie présentée par ces enfants - (86).

CHEEK en 1963 montre que les taux sanguins d'adrénaline et de noradrénaline sont un peu supérieurs chez le prématuré par rapport au nouveau né à terme.

EXPLORATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE (S. T. H.)

CHEZ LE PREMATURE

Dans le laboratoire du Professeur ROSSIER, les Docteurs JOB J. C. et SIZONENKO P. C. ont effectué les dosages de l'hormone de croissance avant et après injection intra-veineuse du glucagon (300 microgrammes/kg) en suivant les variations de la glycémie.

Ces dosages furent effectués chez des nouveau-nés prématurés, à jeûn depuis au moins 3 heures, dans les trois premiers jours de la vie.

Les prélèvements furent faits sur sang capillaire prélevé au talon aux temps 0, 3, 10, 30, 60 et 90 minutes après l'injection de glucagon : à chacun de ces temps ont été effectués :

- un dosage de la glycémie (méthode à l'autotechnicon)
 - un dosage de S. T. H. réalisé par méthode radio-immunologique, utilisant la S. T. H. humaine marquée par l'iode 125 (85) avec séparation des fractions libre et liée, par une technique à deux anticorps (technique de Morgan et Lazorow modifiée; anticorps de lapin anti-S. T. H., anticorps de mouton antigammaglobuline de lapin).
-

EPREUVES EFFECTUEES CHEZ LES PREMATURES HYPOGLYCEMIQUES

(Glycémie inférieure ou égale à 0,20)

Glycémie : G/l

S.T.H. : nG/ml

NOM	P.N.	Terme	Heure de l'Epreuve	Symptôme		0	3	10	30	60	90
WAN...	1600 gr	?	3e heure de vie	0	Glycémie	0,13	0,20	0,17	0,50	0,37	0,73
					STH	60	37	40	235	240	148
NAG...	1700 gr	35 se.	9e heure de vie	+	Glycémie	0,10	0,21	0,25	0,50	0,67	0,75
					STH	84	74	93	105	167	240
ZUZ...	1980 gr	38 se.	24e heure de vie	0	Glycémie	0,10	0,10	0,27	0,55	0,45	0,40
					STH	240	240	240	240	240	140
DEL...	2300 gr	38 se.	33e heure de vie		Glycémie	0,07	0,07	0,36	0,46	0,36	0,29
					STH	230	240	240	240	240	240

Le cas n° 1 est un R.I.U. - Epreuve faite à jeûn

Le cas n°2 est un prématuré, épreuve faite à jeûn. La mère était sous perfusion de sérum glucosé pendant l'accouchement

Le cas n° 3 est un R.I.U. - Epreuve effectuée deux heures après le dernier biberon (l'enfant prenant pour les 24 premières heures, 8 fois 10 cc de glucosé à 10 % per os).

Le cas n° 4 - est un prématuré - Epreuve effectuée après 3 heures de jeûn, l'enfant ayant reçu les 24 heures précédentes 6 x 10 glucosé per os.

Ces 4 cas sont nés par voie naturelle.

EPREUVES EFFECTUEES CHEZ LES TEMOINS PREMATURES NON HYPOGLYCEMIQUES

glycémie : G/l
S.T.H. : NG/ml

Glycémie supérieure à 0,20

NOM	Poids Naissance	Terme	Heure de Prélèvement	Symptômes		0	3	10	30	60	90
JAN..	1580 gr	30 se.	6e heure	0	Glycémie	1,05	1,15	1,15	1,30	1,10	1
					S.T.H.	240	240	240	240	183	215
PIE..	1850 gr	39 se.	6e heure 30	+	Glycémie	0,40	0,53	0,60	0,75	0,60	0,67
					S.T.H.	> 240	> 240	> 240	> 240	> 240	> 240
MAR..	1600 gr	29se/5	7e heure	0	Glycémie	0,25	0,25	0,25	0,40	0,40	0,43
					S.T.H.	61,5	1,06	1,23	92	163	152
PER..	1990 gr	29 se.	12e heure	0	Glycémie	0,35	0,49	0,63	0,80	0,90	0,98
					S.T.H.	232	236	240	> 240	> 240	> 240
DOU..	1750 gr	35 se.	12e heure	+	Glycémie	0,40	0,45	0,80	0,90	0,85	0,85
					S.T.H.	> 240	187	152	> 240	> 240	> 240
REG..	1880 gr	32 se.	20e heure	0	Glycémie	0,55	0,60	0,60	0,70	1	1
					S.T.H.	58,2	59,7	62	151	167	147
FAN..	2100	41 se.	29e heure	+	Glycémie	0,40	0,60	0,55	0,88	1	1,05
					S.T.H.	> 240	> 240	> 240	> 240	> 240	> 240
FAL..	2220	35 se.	38e heure	0	Glycémie	0,70	0,75	0,80	1	1	
					S.T.H.	93	43,5	96	> 240	230	
FOU..	1700	30 se.	42e heure	0	Glycémie	0,30	0,35	0,58	0,78	0,55	0,55
					S.T.H.	> 240	> 240	> 240	> 240	> 240	> 240
FAL..	2390	35 se.	49e heure	0	Glycémie	0,80	0,80	1	1	0,95	0,95
					S.T.H.	77,8	71,8	91	240	218	80
BRU..	1200	29se/5	63e heure	0	Glycémie	0,30	0,68	0,71	0,82	0,65	0,68
					S.T.H.	240	240	240	240	240	240

COMMENTAIRES

Nous avons 4 prématurés hypoglycémiques étudiés dans les 48 premières heures de la vie, tous ayant une glycémie initiale inférieure à 0,13 g/l.

Les taux de S.T.H. sont, avant injection de glucagon, tous supérieurs à 60 nG/ml et après glucagon le taux est doublé dans un cas, triplé dans l'autre, et dans les deux derniers cas le taux de S.T.H. très élevé au départ et supérieur à la limite maxima du dosage (240 nG/ml), reste après glucagon à un taux aussi élevé.

Sur ces 4 cas la glycémie moyenne initiale est inférieure à 0,10, le taux de S.T.H. moyen avant l'épreuve supérieur à 153 nG/ml.

Si l'on compare avec des prématurés normoglycémiques étudiés dans les 72 premières heures de la vie sur 11 cas :

- 7 ont un taux initial de S.T.H. supérieur à 230 nG/ml,
- 4 ont un taux initial supérieur à 58 nG/ml.

La glycémie moyenne pour ces 11 cas avant injection de glucagon, est de 0,50 g/l alors que le taux moyen de S.T.H. avant l'épreuve est supérieur à 178,4 nG/ml.

On ne peut conclure sur un nombre aussi faible de nouveau-nés hypoglycémiques et cette étude devra être poursuivie. Toutefois il sera certainement difficile de conclure puisque même chez les prématurés normoglycémiques le taux de S.T.H. plasmatique à jeûn est très élevé et le taux après injection de glucagon encore davantage, ce qu'avaient déjà montré CORNBATH et BULCARELLI.

CONCLUSIONS

On peut résumer la somme des faits précédents en disant que chez le prématuré et chez le nouveau-né ayant subi un retard de croissance intra-utérin, toutes les conditions sont réunies pour expliquer la survenue fréquente d'une hypoglycémie :

- pauvreté des réserves hépatiques et générales en glycogène,
- épuisement rapide et non renouvellement de celles-ci durant les premiers jours,
- suppléance imparfaite par le catabolisme des lipides tandis que les protides ne peuvent concourir à la néoglucogénèse pendant cette période,
- dysrégulation hormonale :

1 - L'hyperinsulinisme n'est pas en cause en dehors du cas non envisagé de l'enfant de mère diabétique, mais les perfusions de soluté glucosé seuls provoquent chez tout nouveau-né une sécrétion franche d'insuline qui peut accentuer ou déclencher l'hypoglycémie.

2 - Réponse défectueuse de la médullo-surrénale et de la cortico-surrénale.

3 - La S. T. H. ne semblant pas être en cause.

Quoi qu'il en soit les dysrégulations qui conditionnent l'hypoglycémie néonatales sont à leur maximum chez les retards de croissance intra-utérin et NELIGAN et ROBSON ont pu dire avec raison qu'en pareil cas l'hypoglycémie est une séquelle de la malnutrition intra-utérine.

4° PARTIE

LE TRAITEMENT DE

L'HYPOGLYCEMIE NEONATALE DU PREMATURE

I - LES RESULTATS DE NOTRE ENQUETE, en groupant les prématurés et les R.I.U. nous permettent d'étudier LES EFFETS DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES UTILISEES.

A - 18 nouveau-nés n'ont reçu pendant les 24 premières heures suivant l'admission dans le service que du sérum glucosé per os. Tous avaient une glycémie initiale supérieure à 0,30 g par litre sauf 3 qui avaient respectivement les taux suivants : 0,25, 0,20, 0,15. Tous furent asymptomatiques.

- 14 ont vu leur taux s'élever lors du dosage suivant fait entre la 6^è et la 24^è heure,
- 1 avait un taux identique à celui de l'arrivée 48 heures plus tard.
- 3 ont vu leur glycémie baisser :
 - . 0,71 baisse à 0,30, 17 heures plus tard;
 - . 0,33 baisse à 0,17, 26 heures plus tard;
 - . 0,42 baisse à 0,31, 6 heures plus tard.

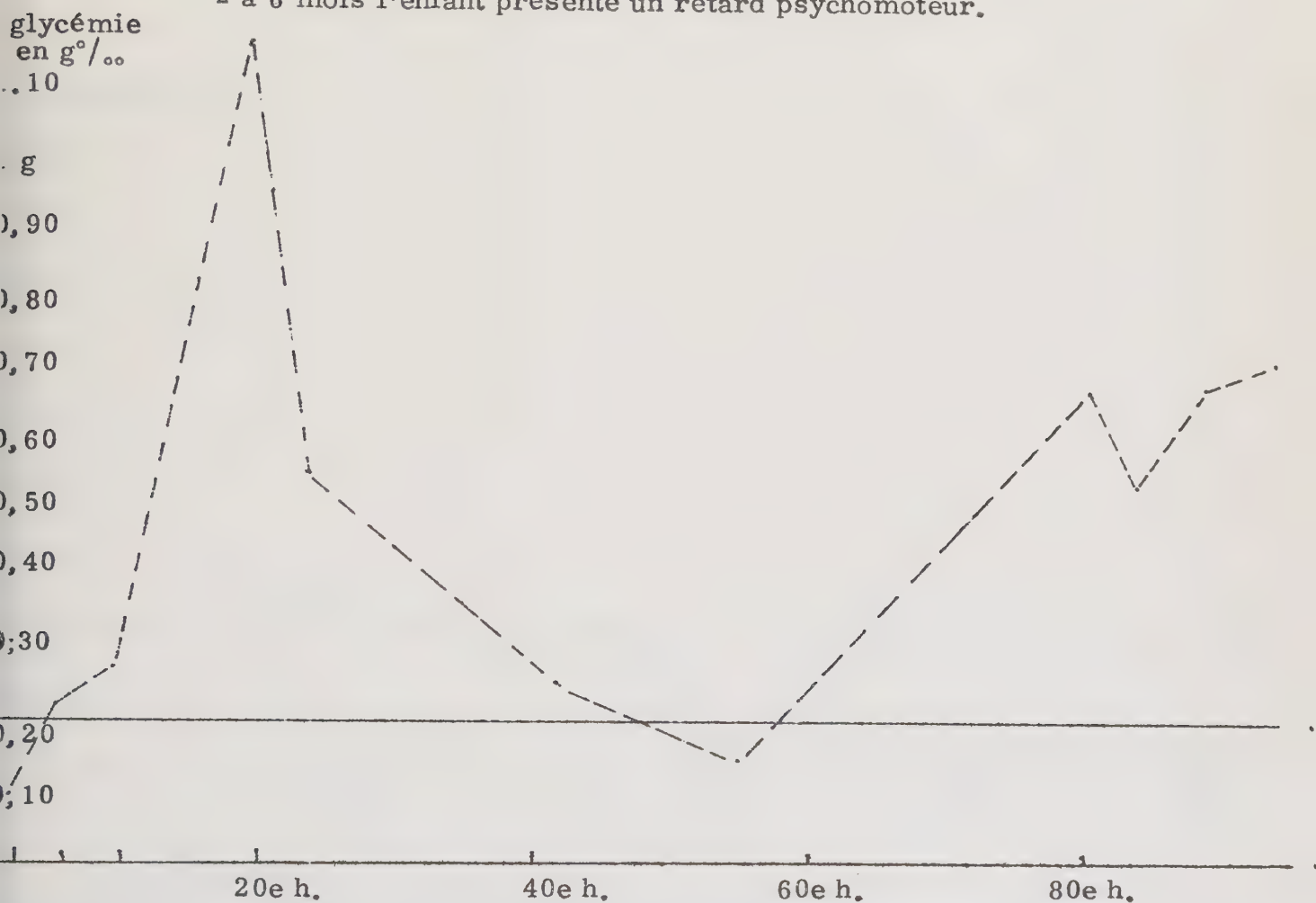
B - 24 nouveau-nés furent perfusés soit en raison d'un taux de la glycémie considéré comme dangereux, soit du fait de symptômes :

- 15 ont vu leur taux s'élever lors du dosage suivant et les symptômes disparaître.
- 3 ont vu leur diminution de la glycémie au dosage suivant mais une remontée ensuite; les symptômes lorsqu'ils existaient ayant disparu.
- 6 ont nécessité de recourir à d'autres thérapeutiques du fait soit d'une hypoglycémie vraie persistante ou récidivante, soit de la persistance ou de la réapparition de symptômes.

Ces cas méritent de retenir notre attention :

1er cas - AUL... : RIU, poids de naissance de 1700 g pour une gestation de 9 mois. L'existence de trémulations fait découvrir une glycémie à 0,08 g/l à la 3e heure de la vie. Mis sous perfusion de glucosé isotonique à la dose de 60 ml/kg, la glycémie monte à 0,21 à 7 h. de vie. On ajoute alors 10 unités d'ACTH retard. La glycémie monte à 0,55 g/l à la 24e heure :

- arrêt ACTH à la 32e h. la glycémie chute à 0,16 à la 55e h.
- reprise de l'ACTH
- à 6 mois l'enfant présente un retard psychomoteur.



 solution glucosée à 10 % 

Δ ACTH 10 U.

Δ

Lait de femme

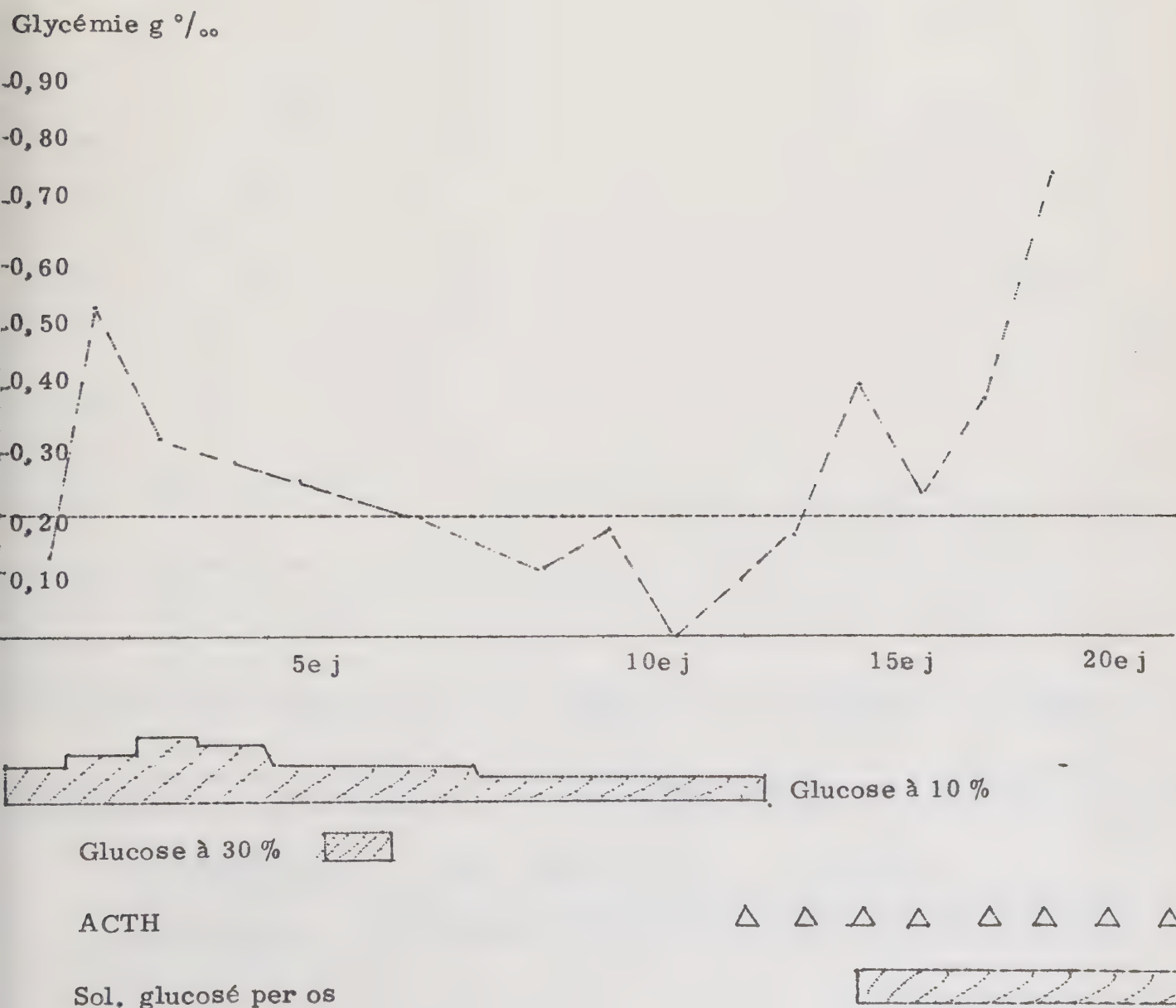
Glucagon 65 g

Δ

2e cas - WET... : RIU, poids de naissance 870 g pour une gestation de 32 semaines. L'existence d'une adynamie fait découvrir une glycémie à 0,12 g/l à la 24e heure.

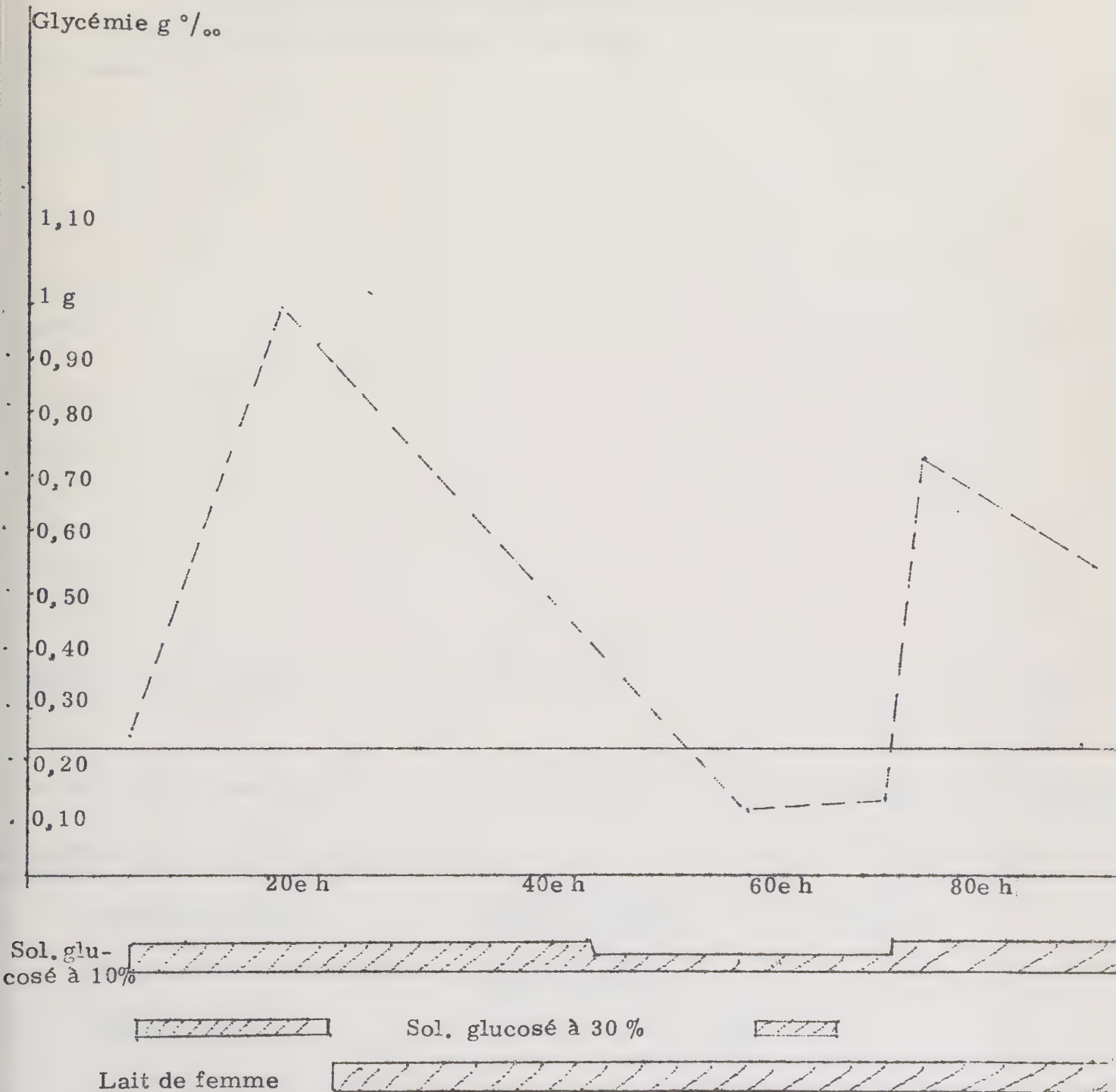
Sous perfusion, la glycémie remonte transitoirement pour se maintenir à des taux inférieurs à 0,15 g/l du 8e au 12e heure.

A 19 mois séquelles psychomotrices.



3e cas : DAR.... : Prématuré dont le poids de naissance : 2700 grammes.

Sous perfusion et alors que l'alimentation per os était entreprise, on voit survenir une chute de la glycémie à la 60e heure.



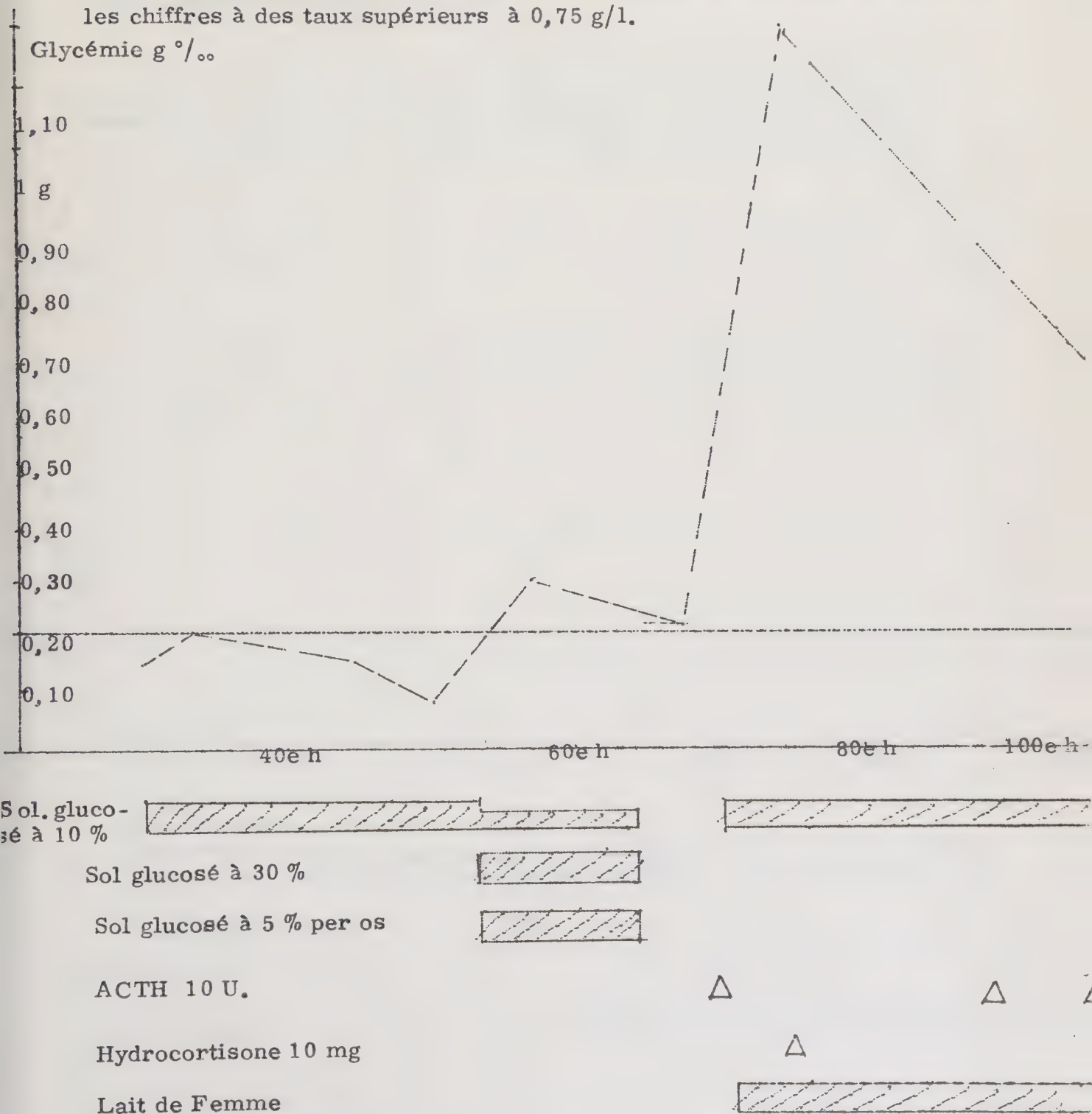
4e cas : FRAN... : Prématuré de 8 mois et demi, pesant 2660 grammes à la naissance.

La glycémie initiale est de 0,15 g/l à la 32e heure.

La perfusion du glycosé n'entraîne que peu de modification des taux

L'introduction d'ACTH et d'hydrocortisone va permettre de ramener

les chiffres à des taux supérieurs à 0,75 g/l.

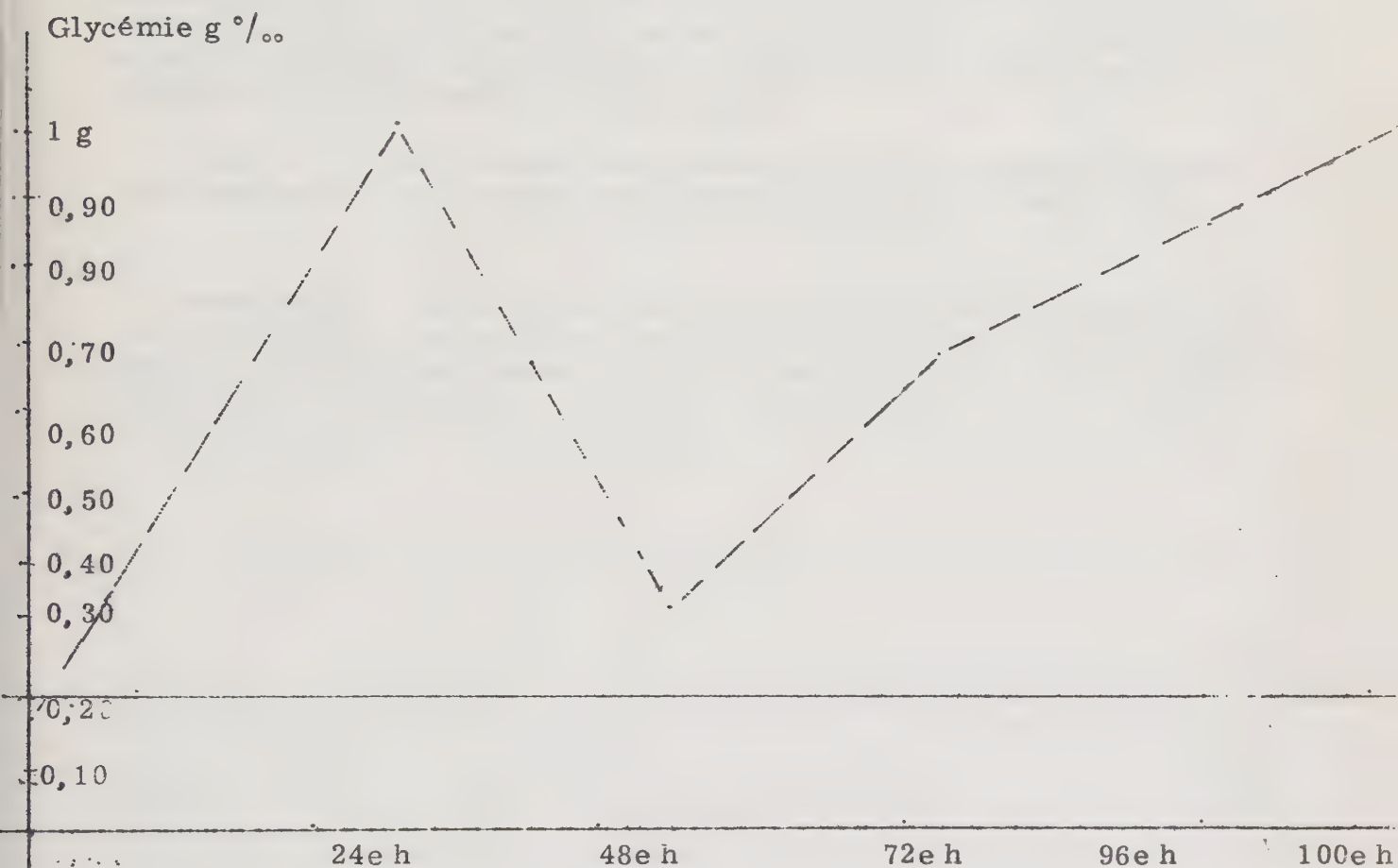


5e cas : BES... : Prématuré de 1770 grammes.

La glycémie initiale à la 1ère heure de la vie est à 0,18 g/l.

Sous perfusion, remontée rapide mais chute à la 53e heure à 0,33.

Sous ACTH normalisation des taux.



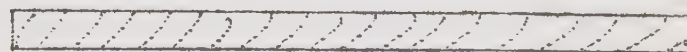
Sol. glucosé à 10 %

Sol glucosé à 30 %

ACTH 5 U



Lait de mère



6è cas : LE P... : 7 mois et demi, 1310 grammes à la naissance.

La glycémie est à 0,25 à 2 h et demie de vie. Sous perfusion de glucosé isotonique intraveineux la glycémie n'est qu'à 0,22 g/l à la 42è heure sans symptômes.

L'adjonction de 1/2 mg de glucagon remonte les taux à des chiffres satisfaisants.

Ces exemples montrent la fausse sécurité que peut apporter la mise en place d'une perfusion car d'une part on n'est jamais à l'abri de l'interruption ou même du ralentissement du débit au cours des 24 heures et dans ce cas la chute de la glycémie est rapide, d'autre part même bien ajustée on peut observer des hypoglycémies.

Enfin il n'est pas besoin de rappeler que l'apport calorique doit être soigneusement calculé quelque soit l'attitude thérapeutique adoptée.

Nous allons à l'aide de ces résultats fixer l'attitude thérapeutique que l'on doit adopter - mais auparavant nous allons examiner l'attitude jusqu'ici suivie par les différents auteurs quant à la prophylaxie et au traitement de l'hypoglycémie néonatale.

oOo

II - LES DONNEES DE LA LITTERATURE QUANT AU TRAITEMENT DE L'HYPOGLYCEMIE NEONATALE.

A - Le traitement préventif :

- SMALLPIECE et DAVIES (1966) insistent sur le fait qu'une alimentation précoce avec apport calorique suffisant pourrait prévenir l'hypoglycémie. Ils remarquent que les nouveau-nés avec symptômes n'ont reçu lors de leur admission soit rien, soit une faible quantité de sérum glucosé à 5 % - alors que les nouveau-nés asymptomatiques ont reçu une alimentation plus précoce (21).

- WHARTON et BOWER en 1965 notent que sur 118 prématurés nourris précocément, ils n'observent aucun cas d'hypoglycémie symptomatique, alors que celle-ci apparaît 4 fois sur 121 enfants nourris après 18 heures.

- DE NAYE se basant sur l'hypothèse que la néoglucogénèse par les protéines est la source du glucose nécessaire après épuisement hépatique pendant plusieurs jours, préconise une alimentation précoce avec du lait de femme le premier jour (60 ml/kg) chez tous les nouveau-nés de petit poids de naissance même s'ils sont malades (29).

- de même RUSSEL Georges et Eric MacKAY chez les RIU montrent que les taux de glycémie pendant les 3 premiers jours sont plus élevés chez ceux recevant un apport calorique suffisant.

- WU, TEILMANN, WAUGHAN (23) étudient les effets de l'alimentation précoce (2 heures après la naissance) chez des nouveau-nés bien portants de 1250 à 2000 gr avec un lait modifié apportant 20 calories/once : Ils montrent que les glycémies sont plus basses chez les prématurés nourris tardivement du moins après 24 heures, que les taux de bilirubine sont plus bas et enfin que la réponse au glucagon et à l'épinéphrine est plus prolongée et plus importante à 24 heures chez ceux alimentés précocément. Donc le nouveau-né alimenté tôt aurait une plus grande capacité à stocker le glycogène.

- MAMUNES (57) montre que si l'on veut faire la prophylaxie de l'hypoglycémie, seule la voie veineuse peut être efficace pendant les premières 48 heures du moins pour ceux qui ont un poids de naissance inférieur ou égal à 1500 g. On ne peut affirmer que ceux qui ont un poids de naissance supérieur à 1500 g puissent bénéficier de telles mesures.

B - Le traitement curatif :

Pour RAIVIO - HALLMAN, il faut traiter les formes asymptomatiques si on a 2 glycémies inférieures ou égales à 0,20. Il faut traiter les formes symptomatiques que si on a un seul chiffre inférieur ou égal à 0,20.

1 - L'apport de sérum glucosé :

Si CREERY (1963) et TYNAN pensent que la voie buccale est suffisante, NELIGNA, 1965, pense que seule la voie veineuse est efficace à la dose de 80 à 100 ml à 10 %.

2 - Beaucoup d'auteurs insistent sur les traitements à base d'ACTH-corticoïdes :

- BOWER (21) soit hydrocortisone 10 mg ou prednisolone 2 mg/kg, pendant au moins 3 jours, à laquelle on associe soit une solution 10 % dextrose, soit 20 % lévulose (ce dernier étant irritant pour les veines - NELIGAN.

- BROWN - WALLIS (13) préconisent l'ACTH.

- CORNBLATH préconise la perfusion glucosé IV chez le nouveau-né hypoglycémique, mais si la glycémie reste inférieure à 30 mg/100 après 6 à 12 heures, il ajoute de l'hydrocortisone à la dose de 5 mg/kg ou de l'ACTH 4 unités, toutes les 12 heures.

- CREERY (39) préconise une solution de dextrose à 10 % avec de l'hydrocortisone intra-musculaire 25 mg.

- KARI O RAIVIO (74) utilise l'hydrocortisone intra-musculaire.

- LESTRADET - GENTIL montrent que le coefficient d'utilisation du galactose chez des prématurés et des nouveau-nés de moins de 15 jours, compte tenu de la perte utérine est nettement supérieur à celui du glucose $K = 6 \%$.

D'ailleurs l'absorption intestinale est légèrement plus rapide que pour le glucose, le galactose est mieux et plus rapidement métabolisé dans les hématies du nouveau né que le glucose, enfin l'activité de la galactokinase est à son maximum à la naissance,

Donc les auteurs soulignent l'intérêt du galactose au cours des premiers jours de la vie, dans la synthèse des cérébrosides, l'énergétique hépatique, la néoglucogénèse, mais font une réserve sur une éventuelle toxicité rénale (55).

3 - Le glucagon :

Il ne doit constituer qu'un traitement d'urgence à la dose de 300 microgrammes en intra-musculaire : il permet une remontée rapide de la glycémie, même chez le prématuré, mais l'épuisement rapide du glycogène empêche de renouveler les injections.

oOo

III - NOTRE ATTITUDE THERAPEUTIQUE

Elle repose sur la surveillance rigoureuse de la glycémie en particulier chez les prématurés de petit poids de naissance et chez ceux atteints de retard de croissance intra-utérin.

Les dosages sont effectués à l'arrivée, à la 6^e, 12^e, 24^e heure, puis toutes les 12 heures pendant les 3 premiers jours de la vie. Cela nécessite évidemment de nombreux dosages.

CAMPBELL a proposé une méthode d'appréciation rapide par le Destrotix. Il suffit de lire la coloration du papier réactif imprégné d'une goutte de sang permettant de dépister des taux de glycémie inférieure à 0,40 g/l.

Nous avons adopté cette technique et lorsque le taux est inférieur à 0,40 nous le vérifions par micro prélèvement en glucose oxydase.

Ainsi 3 cas peuvent se présenter :

1 - Si le taux de la glycémie est inférieur ou égal à 0,20 g/l, qu'il y ait ou non des symptômes, nous préconisons le traitement suivant :

- mise en place de perfusion de sérum glucosé à 10 % à la dose de 60 ml/kg en sachant diminuer les doses si besoin,
- injection de 300 microgrammes de glucagon d'emblée,
- injection d'ACTH retard, 4 unités toutes les 12 heures.

Ce traitement doit être poursuivi au moins 3 jours, sous surveillance des dosages répétés et en diminuant progressivement l'apport parentéral pour permettre l'apport per os en lait.

2 - Si le taux de la glycémie est compris entre 0,20 et 0,40 :

Nous administrons de l'eau glucosée à 10 % précocément et surveillons régulièrement les taux, prêts à réviser l'attitude en cas de chute secondaire de la glycémie.

3 - Si le taux de la glycémie est supérieur à 0,40 g/l :

Nous laissons à jeûn pendant 12 heures, les 12 heures suivantes, début de l'alimentation avec de l'eau glucosée, puis à la 24^e heure le lait coupé de moitié, à la 48^e heure, le lait de femme constitue l'essentiel de l'apport calorique en suivant les schémas habituels quant au nombre des repas et à la qualité globale.

CONCLUSIONS

A partir d'une étude portant sur 29 cas d'hypoglycosémie vraie, chez le prématuré, et des données de la littérature, un certain nombre de faits peuvent être dégagés.

I - SUR LA SEMEIOLOGIE DE CE TROUBLE METABOLIQUE

a) La fréquence de l'hypoglycosémie vraie, c'est-à-dire inférieure ou égale à 0,20 g/l.

- chez le prématuré : 14,4 % ont une hypoglycosémie, mais si on élimine les cas où elle est secondaire ou terminale, le taux baisse à 11,8 %; enfin si l'on ne considère que les cas d'hypoglycosémie avec symptômes le taux est de 4,5 %.

- chez des nouveau-nés atteints de retard de croissance intra utérin (R.I.U.) la fréquence de l'hypoglycosémie est de 19,4 %. Si on élimine de même les cas où elle est terminale, le taux est de 13,8 %.

b) La répartition selon le sexe :

- chez les retards intra-utérins, nette prédominance des garçons dans notre étude.

- chez les prématurés légère prédominance du sexe masculin.

c) L'heure de dépistage :

- chez les prématurés, 72,7 % des cas sont reconnus avant la 12^è heure après la naissance grâce aux dosages systématiques.

- chez les retards de croissance intra-utérin 30 % sont dépistés avant la 12^è heure.

d) Les symptômes et leur valeur :

- chez les prématurés 54,5 % des hypoglycémiques ont des symptômes, mais 58,5 % non hypoglycosémiques ont également des symptômes. Parmi ceux-ci, les plus fréquents sont les trémulations.

- chez les retards de croissance intra-utérins, ceux ayant une hypoglycémie ont des symptômes dans 100 % des cas.

e) Les relations entre l'hypoglycosémie et les autres constantes biologiques :

Notre étude permet d'éliminer toute relation avec les chiffres de calcémie, avec le nombre de globules rouges, avec le taux de bilirubine.

f) Le pronostic de ce trouble :

1 - La mortalité :

- chez les prématurés : sur 63 cas étudiés sous l'angle glycémique, tous les décès furent observés chez des prématurés de moins de 1500 g et 66 % avaient une hypoglycosémie vraie. Dans un seul cas ce trouble aurait pu être à l'origine du décès, dans tous les autres cas une étiologie précise explique l'issue fatale.

- chez les R.I.U. : sur 10 cas étudiés, sous l'angle glycémique, 2 des 3 décès observés étaient hypoglycosémiques, mais dans les 3 cas une étiologie précise et anatomiquement vérifiée expliquait l'évolution.

Donc le décès par hypoglycosémie ne semble pas exister dans notre série.

2 - Les séquelles : appréciées avec un recul de 6 à 24 mois.

- chez les prématurés : elles ne sont observées que chez ceux ayant fait une hypoglycosémie néonatale et dont le poids de naissance était supérieur à 1500 gr. On peut estimer la fréquence à 22,7 % ou 31,2 % des survivants. L'existence de symptômes ne permet pas de porter un pronostic, par contre les formes asymptomatiques s'accompagnent exceptionnellement de séquelles.

Un facteur déterminant dans la genèse des séquelles est la durée de l'hypoglycosémie. Dans 80 % des cas elle fut supérieure à 9 heures.

- chez les R.I.U. : les séquelles semblent encore plus fréquentes puisque sur les 5 survivants, 4 gardent des séquelles : tous eurent des hypoglycosémies avec symptômes et prolongées.

Le type des troubles est variable allant de la grande encéphalopathie au retard moteur isolé, peut-être récupérable.

II - SUR LA PATHOGENIE DE L'HYPOLUCOSEMIE NEONATALE DU PREMATURE.

Les éléments déterminants incriminés sont essentiellement la pauvreté des réserves hépatiques et générales en glycogène, leur épuisement rapide et la lenteur de leur renouvellement pendant les premiers jours. Il ne semble pas exister de dysrégulation hormonale encore que certains aient incriminé une réponse défectueuse de la médullo et de la corticosurrénale. L'hormone de croissance est sécrétée à des taux particulièrement élevés, chez le prématuré normal et chez le prématuré atteint d'hypoglycosémie néonatale avec bonne réponse au glucagon comme nous l'avons montré dans 4 cas.

Ces faits nous contraignent à la modestie quant à la pathogénie et à la poursuite des recherches.

III - SUR L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE.

Celle-ci est basée sur les notions précédentes et sur le fait que nous avons observé à savoir que 22 % des nouveau-nés qui n'ont reçu dans les premières 24 heures que du sérum, glucosé per os, ont vu leur glycémie diminuer et que 20,8 % des nouveau-nés qui furent perfusés avec du sérum glucosé en raison du taux dangereux de la glycémie ou de symptômes inquiétants ont vu leur taux de glycémie rester stable ou diminuer.

Cette attitude est basée sur des dosages répétés de la glycémie - 3 éventualités schématiques sont envisagées :

a) Si le taux de glycémie est inférieur ou égal à 0,20 g/l.

qu'il y ait ou non des symptômes, nous préconiserons le traitement suivant :

- mise en place d'une perfusion de sérum glucosé à 10 % à la dose de 60 ml/kg en sachant diminuer la quantité si besoin.
- injection de 300 µg de glucagon d'emblée.
- injection d'ACTH retard 4 unités toutes les 12 heures.

Ce traitement sera poursuivi au moins 3 jours, sous surveillance des dosages répétés et en diminuant progressivement l'apport parentérale pour permettre l'apport per os en lait.

b) Si le taux est compris entre 0,20 et 0,40 :

nous administrons de l'eau glucosé à 10 % précocément.

c) Si le taux est supérieur à 0,40 g/l :

nous laissons à jeûn pendant 12 heures, puis introduction de l'alimentation.

Dans tous ces cas, comme nous l'avons vu, cette attitude nécessite des dosages répétés mais l'utilisation du destrotix permet de limiter les prélèvements.

Par cette attitude thérapeutique déduite des données physio-pathologiques nous espérons éviter les séquelles d'une hypoglycémie en attendant d'en connaître le déterminisme exact.

oOo

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. A. ROSSIER

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALISON F.
Communication personnelle
- 2 - ANDERSON J., MILNER R., STRICH S.
Pathological changes in the nervous system in severe neonatal hypoglycaemia.
Lancet 1966, II, 7459 : 372.
- 3 - ANDERSON J. MILNER R. STRICH S.
Effects of neonatal hypoglycaemia on the nervous system.
J. of Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1967, 30, 4 : 295.
- 4 - BAENS G., CORNBLATH M.
Studies of carbohydrate metabolism in the newborn infant - VI
Pediatrics 1963, 31 : 580
- 5 - BANKER
The Neuropathological effects of anoxia and hypoglycemia in the newborn.
Dévelop. Med. and child. Neurol. 1967 9, 5, : 544
- 6 - BARRETT M.D.
Hypoglycemia and hyper insulinism in infant with erythroblastosis fetalis.
New Engl. J. of Méd. 1968, 278, 23 : 1260
- 7 - BENABBES-BENJELLOUN
A propos de 2 observations d'hypoglycémie néonatale.
Thèse Paris 1967 N° 45.
- 8 - BLATTNER R., RUSSEL J.
Central nervous system damage and hypoglycemia.
Jour. of Pediat. 1968, 72 : 904.

9 - BLUM D.

Studies on hypoglycemia in small - for - dates - newborns.
Arch. Dis. Childhood 1969, 44 : 304

10 - BLUM D.

Studies on hypoglycemia in small for dates :
Pediatrics Janv. 69 p. 99.

11 - BLYSTAD

Neonatal hypoglycemia
Acta. Paed. Scandi 1966 - 55 : 649

12 - BOWLIE P., MULLIGAN P., SCHWARTZ R.

Intravenous glucose tolerance in the normal.
Newborn infant : the effects of a double dose of glucose and insulin.
Pediatrics 1963 p. 590

13 - BROWN R.J.K. and WALLIS P.B.

Hypoglycemia in newborn
Lancet 15, 1963 7294 p. 1278

14 - BROBERGER O., JUNGNER I., ZETTERSTROM R.

Studies in spontaneous hypoglycemia in childhood.
Jour. of Pediat. 1959, 55 : 713

15 - BRUNGES

Adrenal medullary function in idiopathic spontaneous hypoglycemia of
infancy
Am. J. Med : 34, 168 : 963.

16 - BULGARELLI R.

Recherche sur l'échange des hydrates de carbone chez le nouveau né.
Action du glycogène sur l'hypoglycémie du nouveau né prématuré.
Minerva ped. 1957 : 7 p. 156.

17 - BULGARELLI R., TOGNONI

Recherche sur l'échange des hydrates de carbone chez le nouveau né.
Action exercée par STH sur hypoglycémie du nouveau né prématuré.
Minerva ped. 1957 - 7 p. 146.

18 - BURNARD E.

Carbohydrate and energy metabolism in the newborn
Pediatrics 1967, 39 : 594.

III

- 19 - CAMPBELL M.
Diagnostics and treatment of hypoglycemia in the newborn
Arch. Dis. Child. 1967, 42 : 353
- 20 - CARBOHYDRATE METABOLISM in the newborn. Symposium Tokio 1967
Pediatrics 1967, 39, 4 : 582.
- 21 - CHANGE, BOWER B.
Hypoglycemia and temporary hypoglycemia in infants of low birth weight for maturity.
Arch. Dis. Child. 1966, 41 : 279.
- 22 - CHANTLER C., BAUM J.D., NORMAN D.A.
The Destroxin in diagnostic of neonatal hypoglycemia.
LANCET 1967 - 2 - 1395.
- 23 - CHAUSSAIN J. L.
L'hypoglycémie spontanée de l'enfant et du nourrisson.
Thèse Paris 1968.
- 24 - COMBS J. T., GRUNT J. A., BRANDT
New syndrom of neonatal hypoglycemia
New England J; of Med. 1966 - 275 - 5 - p. 236.
- 25 - CORNBLATH M., LEVIN E., GORDON H.
Studies on carbohydrate metabolisms in the newborn : I . Capillary-venous differences in blood sugar in normal newborn infants.
Pediatrics 1956, 18 : 167.
- 26 - CORNBLATH M., LEVIN E., MARQUETTI E.
Studies on carbohydrate metabolism in newborn :
II. The effects of glucagon on the concentration of sugar in capillary blood of the newborn infant.
Pediatrics 1958, 21 : 885.
- 27 - CORNBLATH M., ODELL G., LEVIN E.
Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy.
J. Pediat. 1959, 55 : 545.
- 28 - CORNBLATH M. et AL
Studies on carbohydrate metabolism in the newborn infant : III Some factors influencing the capillary blood sugar and the response to glucagon during the first hours of life.
Pediatrics 1961, 27 : 378.

29 - CORNBLATH M. et Al.

Studies on carbohydrate metabolism in the newborn infant : IV. The effect of glucagon on the capillary blood sugar in infants of diabetic mothers.

Pediatrics 1961, 28 : 592.

30 - CORNBLATH M.

Symptomatic neonatal hypoglycemia.

Pediatrics 1964, 33 : 388.

31 - CORNBLATH M., PARKES M. et Al.

Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full term infants.

Jour. Clin. Endocrin. Metab. 1965, 25 : 209

32 - CORNBLATH M., REISNER

Blood glucose in the neonate and its clinical significance.

New England J. of Med. 1965, 273 - 7 . 378.

33 - CORNBLATH M.; BAENS G.S.

Hypoglycemia in premature infants.

Am. J. Med. 1961 - 102 - 5 . 729.

34 - CORNBLATH M.

Parabiotic twins and neonatal hypoglycemia.

Pediatrics 1965 - 25 - 1 . 146.

35 - CORNBLATH M., WYBREGT S.H., BAENS

Study of carbohydrate metabolism in the newborn.

Pediatrics 1963 - 32 - 6 . 1007.

36 - CORNBLATH M., JOASSIN G. et Al.

Hypoglycemia in the newborn.

Ped. Clin. North America 1966, 13 : 905.

37 - CORNBLATH M., SCHWARTZ R.

Disorders of carbohydrate metabolism in infancy.

Saunders édit. 1966. Philadelphia.

38 - COX M., DUNN H.

Idiopathic hypoglycemia and children of low birth weight.

Devel. Med. and Child. Neurol. 1967, 9 : 430

39 - CREERY

Hypoglycemia in the newborn.
Developmental Medicine and child neurology
1966. 8-6 . 746.

40 - DAVIES P.A.

Neonatal hypoglycaemia and early feeding
Pediatrics 1965 - 35 - 2 . 361.

41 - DE MEYER

Glycorégulation du nouveau né
Act. Paed. Belg. 1968 - 22 - 5.

42 - EEG - OLOFSSON O. - GENTZ J. - ZETTERSTROM

Hypoglycémie néonatale symptomatique.
Acta paed. Scand. 1967 - 177 - 185.

43 - FARQUHAR

The significance of hypoglycemia in the Newborn infant of diabetic woman.
Arch. of dis. of child 1956 - 31 - 203.

44 - FARQUHAR J.

Neonatal hypoglycemia.
Lancet 1963 - 2 : 941.

45 - GRANT

Fasting serum insulin level.
Arch. of Dis. of child. 1967 - 42 - 224.

46 - GRIFFITHS A.

Association of hypoglycemia with symptoms in the newborn.
Arch. Dis. Child 1968, 43 : 688.

47 - GROSSO S. , SAPORITO N.

Serum insulin response to glucose and amino acids in the premature infant.
Lancet 1968 : 755.

48 - GRUENWALD P.

Carbohydrate and energy metabolism in the newborn.
Pediatrics 1967 - 39 : 596.

49 - HALZETINE M.D.

Hypoglycemia and Rh erythroblastosis fetalis.
Pediatrics 1967 - p. 697.

50 - HAVORTH J. Mc RAEK

The neurological and developmental effects of neonatal hypoglycaemia.
 Canad. Med. Ass. Journal 1965, 92 : 861.

51 - HOET J. P., GASPARO-LAMBERT

Journées diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1967

52 - JEAN R.

Metabolisme cérébral du glucose et ses perturbations.
 Mont. Med. 1964 - 65 2 p. 79

53 - KNOBLOCH H.

Prognostic and etiologic factors in hypoglycemia.
 Jour. of Pédiat. 1967 - 70 : 876

54 - KENNY F. M., CHAWAIT

Cortisol production rate hypoglycemia in the neonatal and post-natal
 period and in association with dwarfism.
 Journ. of Pedia. 1967 - janv.

55 - LESTRADET M., GENTIL M.

Etude de l'utilisation du galactose injecté par voie veineuse chez les pré-
 maturés, et les nouveaux-nés.
 Arch. Fr. Ped. 1969, 26 : 621.

56 - LUBCHENKO L.

Intra utérine growth
 Pediatrics 1966, 37 : 403

57 - MAMUNES P., BADEN M., BOSS J., NELSON J.

Early intravenous feeding of the low birth weight neonate.
 Pediatrics 1969, 43 : 241.

58 - MARC L. C., MARX G. R., RADNAY S. A., RAVIN

Neonatale hypoglycemia New-York state. J. Med.
 1966 : 66 : 6 : 742.

59 - MARTIN Cl., CUISINIER J. C.

La maladie hypoglycémique du nouveau-né secondaire à la malnutrition
 foetale.
 Ann. Ped. 1965, 41, 58 : 2459.

- 60 - MARTIN - EHRLICH R. M.

Diazoxide in the management of hypoglycemia in infancy and childhood.
Arch. Dis. of child 1969 - April

- 61 - MILNER R., WRIGHT A.

Plasma glucose, NEFA, insulin and growth hormone response to glucagon
in the newborn.
Clin. Science 1967, 32, 249.

- 62 - MINKOWSKI A.

Hypoglycémie neonatale. Entretiens de Bichat 1964-385.

- 63 - MITCHELL M., BYRNE M., SILVER J.

Growth hormone release by glucagon.
Lancet 1969 - I : 289.

- 64 - MORALES C., GITLIN D., KUMATE

On the transport of insulin across the human placenta.
Pediatrics 1965 - 1 - p. 65

- 65 - NELIGAN G., ROBSON E., WATSON J.

Hypoglycemia in the newborn : a sequel of intra-uterine malnutrition.
Lancet 1963 - I : 1282.

- 66 - MULLIGAN P. B., SCHWARTZ R.

Hepatic carbohydrate metabolism in the genesis of neonatale hypoglycemia.
Effects of the administration of epinephrine - Glucagon and galactose.
Pediatrics 1962 - 30 - 1 : 125.

- 67 - NELIGAN G.

Hypoglycemia in the newborn infant.
Nutricia Symposium. Stenfert Kroese édit. 1964, p. 42.

- 68 - NELIGAN G.

Hypoglycemia in the newborn.
Proc. Roy. Soc. Med. 1964 - 55 - 11 p. 1059.

- 69 - NELIGAN G.

Hypoglycemia in the newborn : a sequel of intra uterine malnutrition,
Lancet 1963 I p. 1282.

70 - PILDES R.

Incidence of neonatale hypoglycemia : completed survey.
 Jour of Pédiat. 1967-70 : 76

71 - PILDES R., HART R., WARNER R., CORNBLATH M.

Plasma insulin responses during oral glucose tolerance tests
 in newborns of normal and gestation diabetics mothers.
 Pédiatrics 1969-4 : 76

72 - PRICES U. V.

Hypoglycémie compliquant le syndrome hémolytique néonatal
 Arch. Dis. Childh. 1969-44-248

73 - RAIVIO K.

Idiopathic hypoglycaemia of childhood manifesting in the neonate
 Ann. Pediat. Fenn. 1968, 14, 4, 110

74 - RAIVIO K. O.

Neonatale hypoglycaemia, Reference au traitement par les
 corticoïdes.
 Acta paed. Scand. 1968, 57, n°6, 540

75 - RUSSEL G.

Néonatale hypoglycémie .
 Arch. dis. Childh 1966, 41, 496

76 - SACREZ R.

Etude clinique et biologique de l'hypoglycémie grave
 du nouveau-né.
 Rev. Ped. 1966, 2 p. 87-97

77 - SCHWARTZ R.

Hypoglycaemia in neonatal period.
 Pediatrics 1961, 28 : 253

78 - SCHWARTZ R.

Glucose control in the newborn infant.
 Nutricia Symposium, Stenfortkraese edit. Leyden 1968, p.210

79 - SCOPES F.

Hypoglycaemia in childhood
 Proc. Roy. Soc. Med. 1964, 57 : 1063

80 - SHELLEY M.

Glucagon reserves and their changes at birth and in anoxia
Brit. Med. Bull. 1961, 17 : 137

81 - SHELLEY H., NILIGAN G.

Neonatal hypoglycaemia in newborn
Brit. Med. Bull. 1966, 22 : 34

82 - SILBERSTEIN I.

Symptomatic hypoglycaemia in Newborn
Med. J. Australia 1962, 49, 894

83 - SILVERMAN W.

Carbohydrate and energy metabolism in the newborn.
Pediatrics 1967, 39 : 594

84 - SINCLAIR J., SILVERMAN W.

Intra uterine growth in active tissue mass of human fetus.
Pediatrics 1966, 38 : 48

85 - SIZONENKO P.C., MICHEL R., JOB. J.C.

Dosage de l'hormone somatotrope plasmatique par la méthode
radio immunologique au 125 Iode
Rev. Fr. et Clin. Biol. 1968-13-406

86 - STERN L., SOURKER T., RAIHA N.

The role of the adrenal medulla in the hypoglycaemia of fetal
malnutrition.
Biol. Neonatal 1967, 11 : 129

87 - STRICH S.

Neuropathological findings in severe neonatale hypoglycaemia.
Nutricia Symposium Kraese adit. Leyden 1968, p.229

88 - STUR O.

Studies on the physiology hypoglycaemia in the newborn
Biol. Neonat. 1964, 6 : 38

89 - THEODORE G., FORD J., HAWORTH J.

The intraveinuous galactose tolerance tests in infancy.
Arch. Dis. Childh. 1964, 39 : 505

90 - TYNAN M., MAAS L.

Hypoglycaemia in the newborn
Lancet 1963, 2 : 90

91 - WENNBERG R., SCHWARTZ R., SWEET A.

Early versus late feeding of low birthweight infants.
 Jour. of Pediat. 1966, 68 : 860

92 - WIDDOWSON E.

Changes in the composition of the body at birth.
 Nutricia Symposium Kraese edit. Leyden 1964, p.1

93 - WU P.

Early versus late feeding of low birth weight neonates.
 Pediatrics 1967, 39 : 733

94 - WYBREGT, REISNER, CORNBLATH

Neonatal hypoglycemia.
 J. of Ped. 1964, 64 : 796

95 - YU J., PAYNE W.

Biochemical status of healthy premature infants in the
 first 48 hours of life.
 Arch. Dis. Childh. 1965, 40 : 516

96 - ZETTERSTROM R.

Ciba Foundation Symposium
 Churchill, London 1961, p.59

97 - ZETTERSTROM R.

Carbohydrate and energy metabolism in the newborn.
 Pediatrics 1967, 39 : 598

98 - ZUCKER P., SIMON

Hypoglycémie néonatale symptomatique prolongée associée à un
 traitement de la mère par le chloropropamide.
 Pediatrics 1968-42 : 824

